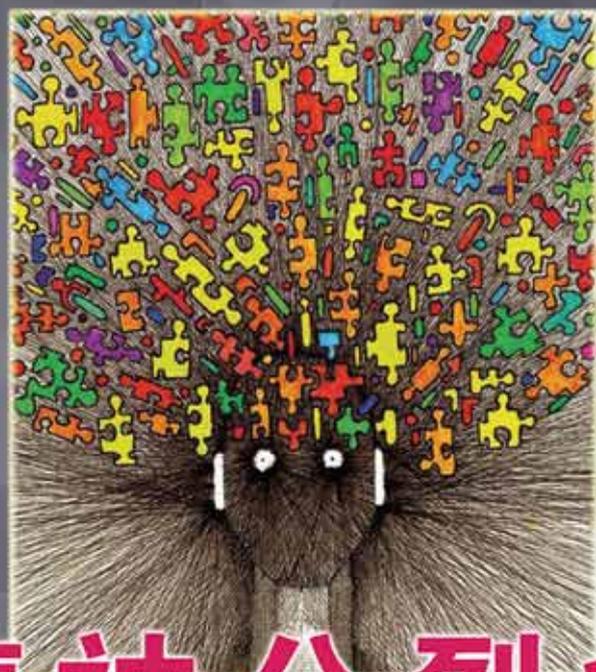


生命奥秘

LifeOmics

2014年 11月刊 总第70期



精神分裂症

解决视力难题

喷水鱼截获被击落的飞蝇的绝招——C型起扭



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学



目录 CONTENTS

专题

精神分裂症

前言	01
一、病因	
寻找精神分裂症的“病根”	02
寻找精神分裂症的复杂病因	04
寻找精神分裂症患者语言障碍的原因	07
二、治疗	
与负性症状的斗争	11
三、预后	
精神分裂症预后的“悖论”现象	15
四、预防	
提高警惕，早做准备	20
五、衰老	
精神分裂症患者过早死亡比例偏高的原因	24
六、观点	
谨慎而行	28
揭开精神分裂症的分子奥秘	29

下一期（2014年12月刊）预告：疫苗

下一期《生命奥秘》将以“疫苗”为专题，探讨疫苗的进展及面临的重重阻力。疫苗接种既是预防保健，也是药物研发方面取得的重大胜利。但疫苗还远没有很好地发挥其去除致死性病原物的免疫盾牌的角色。大部分非常致命的疾病仍然缺乏有效的疫苗。与此同时，疫苗资源在全球的分布非常不均匀。尽管现今疫苗的研发取得了极大的进展，但是人们希望通过疫苗接种来去除疾病的努力仍然面临着来自科学、技术以及经济等方面的重重阻力。

热点

解决视力难题	34
--------------	----

百态

喷水鱼截获被击落的飞蝇的绝招——C型起扭	41
蝙蝠抵抗相互干扰的绝招——改变呼声	43

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。



专题

Worthy Issues

精神分裂症

前言

目前大约每100个人中就有1人忍受着精神错乱、神志不清以及社会退缩（不合群）等精神分裂病症。尽管至今研究人员还没有开发出有效的治疗策略，但他们已在基因及生化水平上了解了更多这种严重精神疾病的成因。人们希望终有一天能利用这些最新的研究成果开发精神分裂症疗法，从而让患者过上更加正常的生活。

一、病因

寻找精神分裂症的“病根”

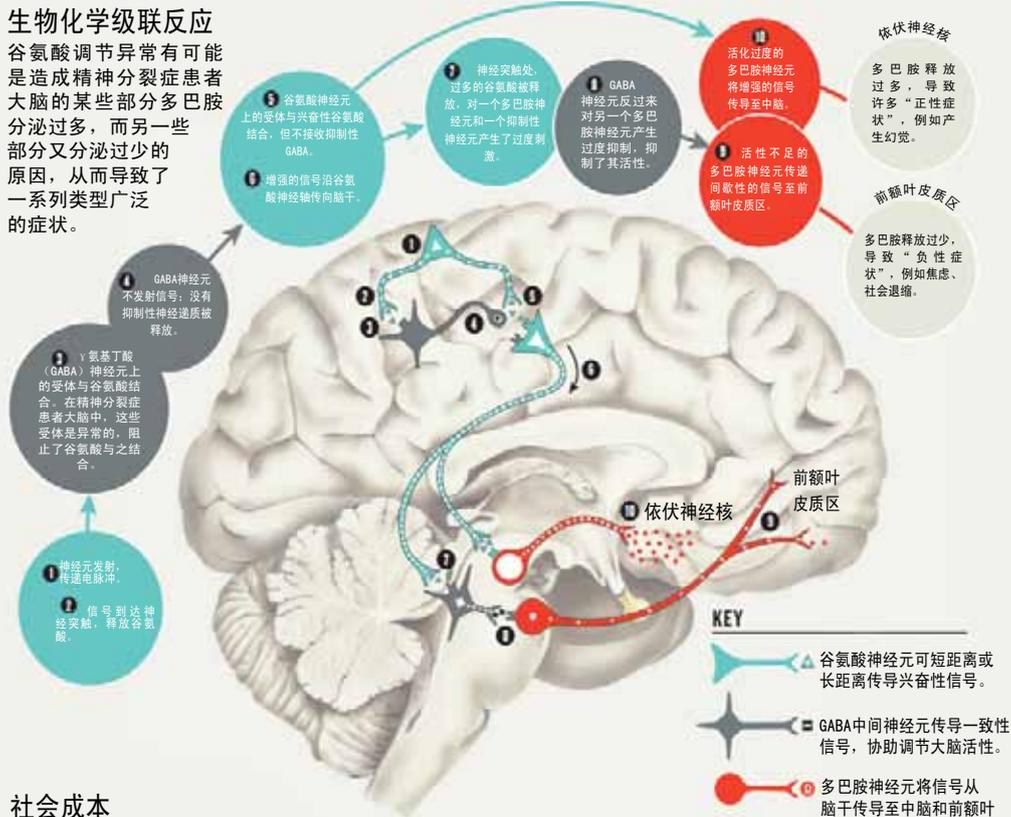
寻找精神分裂症的“病根”

自第一个治疗精神分裂症药物投向市场至今已有六十个年头了。如今，研究者们仍然孜孜不倦地想要进一步阐明这一疾病的根源，寻求更好的治疗方法。



生物化学级联反应

谷氨酸调节异常有可能是造成精神分裂症患者大脑的某些部分多巴胺分泌过多，而另一些部分又分泌过少的原因，从而导致了系列类型广泛的症状。



社会成本

2012年，伦敦政治经济学院的研究者做了一项评估，评估显示英国每年在精神分裂症患者上的相关支出达到118亿英镑（197亿美）——也就是说，平均每一位患者花费达到将近76,000英镑。



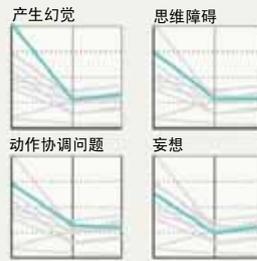
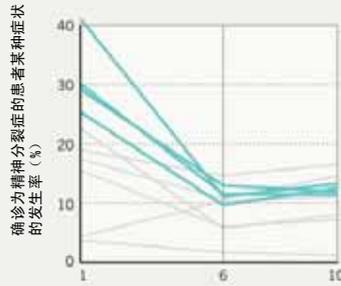
SOURCE: USE EFFECTIVE INTERVENTIONS IN SCHIZOPHRENIA: THE ECONOMIC CASE

精神分裂症的“变脸”之路

精神分裂症的症状因人而异，但是在疾病发生过程中，都会遵从一定的特征模式。

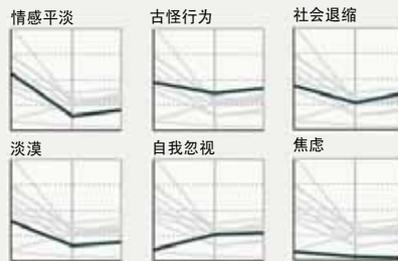
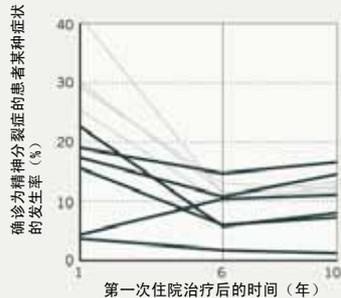
正性症状

精神分裂症一开始就会表露出各种精神疾病的症状。而且在服用抗精神病药物后症状都能得到有效缓解。



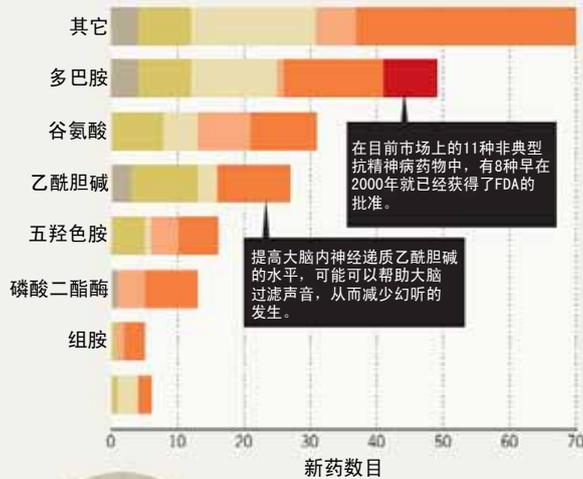
阴性症状

这些症状通常会维持或者恶化，与之相伴的还有认知障碍，例如工作记忆。



药物研发的15年历程

在治疗精神分裂症方面，应用最为广泛的药物都属于非典型抗精神病药物，它们能有效治疗正性症状。而研究者们目前正致力于寻找新的神经靶点，希望能够找到针对阴性症状及认知障碍的药物。



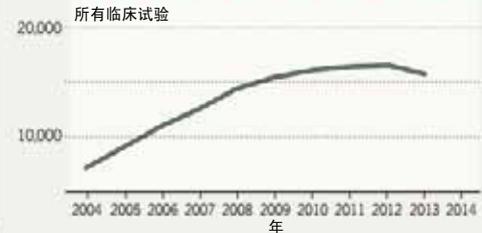
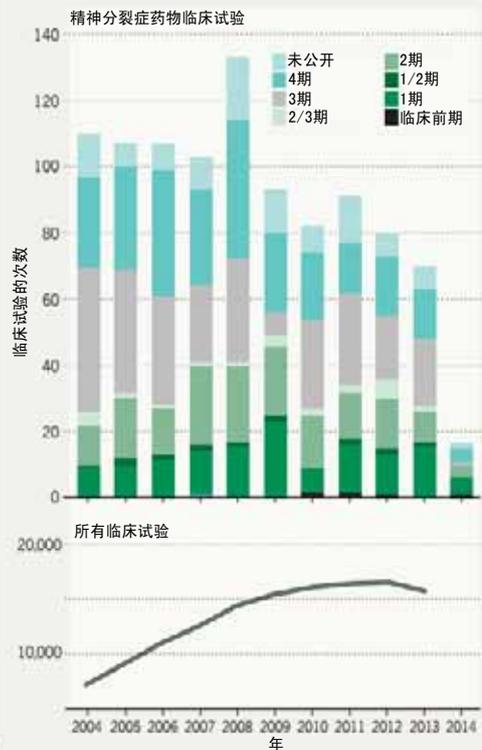
在目前市场上的11种非典型抗精神病药物中，有8种早在2000年就已经获得了FDA的批准。

提高大脑内神经递质乙酰胆碱的水平，可能可以帮助大脑过滤声音，从而减少幻听的发生。



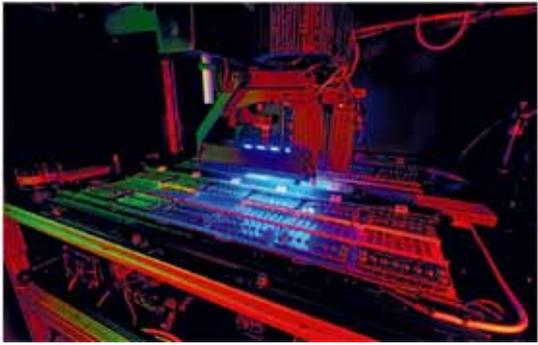
研发速度减缓

在过去十年间，针对精神分裂症治疗的临床试验呈现下降态势，尽管总体而言，临床试验呈现上升趋势。



寻找精神分裂症的复杂病因

大量合作研究结果表明，数以百计的基因与精神分裂症患病风险相关，这意味着靶向治疗该疾病具有一定的可能性。



在基因组测序仪的帮助下，研究人员得以鉴定多种精神分裂症药物的潜在靶点。

把基因与精神疾病联系起来的图画与我们通常在T恤衫上看到的图画并不一样。去年9月，博德研究所（Broad Institute）召开了2013年严重精神疾病相关的新兴遗传学与神经生物学研讨会（2013 Symposium on Emerging Genetics and Neurobiology of Severe Mental Illness）。博德研究所位于美国马萨诸塞州的剑桥市。超过250名与会者用自己的袍子组成了这样一幅图画，同时还有标语“Schizophrenia genetics — a reality at last!”（精神分裂症遗传学——终成现实！）。这是一个清晰的信号，意味着精神分裂症领域的研究者们终于准确地从基因层面找到了该病的根源，他们对此十分兴奋。

就在7年前，他们却不得不放弃此类型的遗传分析研究，当时想要弄清是否存在导致疾病发生的基因单点突变。全基因组相关性研究（GWAS）最终没能鉴定出与精神分裂症相关的基因。但是，在过去的两年时间里，研究者们鉴定出了100多个研究热点，并进行了全基因组分析，其中包括差不多700个基因。这一数字可能很快会达到1000个，甚至更多。这一重要进展使人们重新燃起了希望，也许我

们真的能够在基因水平寻找到治疗精神分裂症的药物靶点。

对双胞胎的研究发现，有高达80%的精神分裂症患病风险来自基因。但是想要准确找到药物治疗的靶点却是个不折不扣的难题。因此，绝大部分治疗精神分裂症的药物仅仅针对明显症状，例如幻听等，而很少能够对整个大脑产生的问题进行根治。此外，这些药物还有严重的副作用。“制药公司几乎已经完全放弃对整个中枢神经系统起作用的药物研究，”博得研究所斯坦利精神病研究中心的Steven Hyman说。但是现在，他说，有可能会发生改变。

之所以能够取得这些进展，很大程度上要归功于能够对基因组进行高通量分析的技术的出现，这使得研究者不再只局限于对单个基因进行检测，而是从更广的范围去发现意想不到的遗传关联。此外，精神分裂症领域的研究者也开始转而使用“大科学”的思路方法，从而将研究成果联合起来，产生更具有统计学意义的结果。

这背后的有力后盾是精神病基因组学联盟（Psychiatric Genomics Consortium, PGC），该组织将来自19个国家的60个研究机构的科学家们所取得的数据整合在一起。PGC目前主要对包括自闭症、注意力不足过动症（ADHD）的5类精神疾病进行基因组分析。但所搜集的与精神分裂症相关的基因组数目已经明显超过其它几种：达到将近40,000个。

在精神分裂症研究中，科学家们所表现出的超高的合作意愿也折射出大家的共识：想要阐明如此复杂的问题，靠单打独斗是无法完成的，来自北卡罗来纳大学的遗传学家Patrick Sullivan说，他同时也是PGC的首席研究院。

“我们必须团结一心。”

早期的研究发现，精神分裂症的发病源于多个基因的突变，这些基因以不同的组合，协作发挥功能。当研究者对更多候选基因进行研究时，发现了有可能作为药物治疗切入

点的生物路径。“这些多基因的规模之大令人震惊，”哈佛医学院的遗传学家Steven McCarroll说。“但令人兴奋的是，这些基因并不是随机出现的，它们在特异的分子复合物及生物路径中聚集出现。”

▶▶ 常见与罕见变异

首批被鉴定出来的精神分裂症相关基因是所谓的“罕见变异”——这种遗传变异通常对其蛋白质表达具有很大的影响。这些变异通常都会引发病症，而且很容易鉴别。此外，这种变异一般只会出现在患者身上，而不会出现在患者的父母或兄弟姐妹身上。研究表明，罕见变异导致的精神分裂症占到该病数量的20%。余下的其它遗传变异都属于常见变异，也就是在人群中普遍存在，产生的影响往往较为轻微。但如果个体身上出现多个此类变异，那么就会增加患病风险。也有人同时具有罕见与常见两类变异。

导致轻微影响的遗传变异也可能十分重要，这并不难理解，因为很多此类变异都发生在对关键通路产生影响的基因内，例如神经元之间的信号连接等。但是，精神分裂症往往并不具有严重的智力缺陷以及癫痫等病症，而这两者是大脑内通路被破坏的典型。事实上，精神分裂症患者通常一直到青少年期才会发病。“神经突触是个超复杂的东西——我们怎么能简简单单地就能解释为何在有些人的大脑内，这些突触能正常运转几十年，而有些人则不行？”Sullivan提出了这个问题。

直到最近，研究者也无法对常见突变在精神分裂症发病风险中所产生的影响，获得具有统计学意义的结论。但是由于PGC的推动，研究者获得了大量的研究对象，从而发现了与精神分裂症发病相关的一些变异。

来自博德研究所的Stephan Ripke及其同事在2013年的《自然 遗传学》(*Nature Genetics*)上发表的一项研究中提到，他们

对超过21,000位精神分裂症患者进行了基因组分析，结果鉴定出22个与该病相关的遗传变异。在博德会议上，Ripke报告了这一项目的最新数据：对35,000位精神分裂症患者及47,000位正常对照进行基因组分析，最终获得了100多个具有统计学意义的不同片段，包含672个基因。明年，PGC计划完成100,000个基因组的分析。

其中一个新的发现是基因*DRD2*，其表达产物是多巴胺受体，参与奖赏反馈的化学信号物质。该发现并不意外，因为目前所有治疗精神分裂症的药物都是以多巴胺通路为靶向的。但是，很显然，这些发现证明了PGC在寻找有用的药物靶点方面，起到了很大的作用。Ripke说，*DRD2*是个“本垒打式的例子”，而且“我们有理由相信，在其它片段也一定可以找到别的药物靶点。”

常见变异在人群中普遍存在，因此研究者怀疑它们有可能是与环境因素共同作用，才会导致疾病发生。“很可能是这样，在绝大部分情况下，神经系统功能都运转正常，但是如果在某些特殊环境下，神经元处于应激状态，就有可能诱发疾病，”Sullivan说。

为了对环境因素与精神分裂症遗传风险之间的关系进行研究，PGC与来自丹麦奥胡斯大学(Aarhus University)的Preben Bo Mortensen和来自澳大利亚昆士兰大学(University of Queensland)的John McGrath展开合作，两位都是流行病学家。Mortensen拥有220万自1981年以来在丹麦出生的所有人的遗传信息，他们在出生时会被采

血，从而获得遗传信息。他的研究小组希望能够对其中**85,000**个基因组进行分析，获得多基因风险评估分数，以预测每个人患精神分裂症的可能性。研究者还对其它精神分裂症相关

风险进行分析，例如出生时低体重儿，维生素D摄入不足，以便将遗传与环境因素所增加的患病风险加以区分。

▶▶ 外显子研究

尽管人们已经熟知常见变异的存在，但有些研究者还是坚持认为，最有希望的方向应该还是罕见变异。这些变异可以揭示那些引起疾病发生的生化通路，杜克大学的遗传学家**David Goldstein**这样说道：“我感兴趣的基因结构在于那些与患病风险相关的，且对疾病产生更大作用的突变，这样，我可以对其进行生物学研究，并将其作为药物研发的指向。”

为了寻找那些缺失、插入或改变了的罕见单个DNA核苷酸突变，研究者们开始对外显子进行测序，外显子是基因组内蛋白质编码区域。目前，外显子方面的研究还未能找到具有统计学意义的某个特定基因。但在此过程中，的确帮助我们发现了一些生化路径，例如一些新的神经元的发育和迁移，并通过**NMDA**（**N-甲基-D-天冬氨酸**）受体传递信号。研究还发现了蛋白质在突触末端（突触后密集区）接收信号的重要作用。

2014年1月，两个最大的精神分裂症相关的外显子测序研究结果发表于《自然》（*Nature*）杂志。其中一项研究中，研究者对**623**名精神分裂症患者及他们未患病的父母的外显子进行了测序。另一项研究中，则针对**2,546**个精神分裂症或其它精神疾病相关的基因外显子进行，涉及人数超过**5,000**人，研究对象被分为精神分裂症与对照组两组。两个研究都寻找到了由智力低下蛋白调控的一些基因区域，该蛋白在脆性X染色体综合征患者体内是缺失的，最终导致患者智力低下及自闭症的产生。

自发罕见突变也可以以拷贝数变异（**CNV**）的形式出现——基因片段出现重复

或者缺失。大概每**20**个精神分裂症患者中会有一个携带长度超过**100kb**的**CNV**。每个**CNV**包括若干个基因，其中一个或多个基因与该疾病相关。那些导致精神分裂症发病的突变片段，往往也包括那些参与突触后密集区及**NMDA**信号传导的基因。

CNV中最为人们所知的是发生在染色体**22q11.2**区域的长达**3mb**（megabase）的一段序列缺失，导致了**25%**的精神分裂症或其它精神疾患。最近的一项研究发现，对这一缺失序列进行复制，有可能降低患病风险，但同时会提高患自闭症的风险，这也说明了精神疾病相关的遗传序列的复杂性和相互关联性。

的确，采用不同的遗传分析方法已经鉴定出了一些相同的相关基因和通路。例如，**PGC GWAS**项目和最近的外显子研究中，都找到了多个参与**L型钙通道**的基因片段，钙通道控制着肌肉和心脏活动。采用不同技术，寻找到的相同位点，也许向我们预示着，这些就是最有可能的治疗靶点。

研究者当然希望在进一步的研究中能够发现更多的靶向位点。为了获得统计学效力更高的结果，**PGC**的一个小组设计了**Psych Chip**——一种可以用更低的成本对大量人群进行基因组分析的设备（成本大概为**50**美金每人）。该芯片覆盖了**60,000**个常见和罕见变异，这些变异都在之前的研究中被认为与精神分裂症有关，但是却不具统计学意义。该芯片也包含**CNV**内的基因。研究者计划在明年对**100,000**个患有精神疾病的个体进行检测。基于到目前为止所获得的结果，该分析一定能够帮助研究者鉴定出更多的疾病相关片段。

再过两年，研究者想要展示他们的研究发现时，估计要使用更大的T恤衫才行了。“很明显，我们离终点还有很远，” Ripke说。

“还有更多的位点等着我们去发现。我们一定不会减慢前行的脚步。”

寻找精神分裂症患者语言障碍的原因

阐明精神分裂症患者出现语言障碍的原因，也许能够帮助我们了解这一疾病的本质。



Gina Kuperberg (右)通过记录进行阅读任务的大脑的活动情况来研究语言处理功能。

瑞士精神病学家Eugen Bleuler也许最为人们所熟知，就是他在一个多世纪以前，提出了“schizophrenia（精神分裂症）”这个词。当然，他也为人们进一步研究精神分裂症患者典型的言语混乱症状奠定了基础。由他收集记录的来自患者的“语录”，几乎已经成了医学文献中，描述精神分裂症患者语言障碍的经典范例，而语言障碍也是精神分裂症的典型症状。

以下两段引自患者的表述，直到现在，也经常作为语言障碍的经典范例。其中之一，出在Bleuler在1911年出版的一本书中：

“我一直很喜欢地理这门科目。上一位教我这门课的老师是August A教授。他是一位有着一双黑色眼睛的男人。我也很喜欢黑眼睛。除了黑眼睛，还有蓝眼睛、灰眼睛和其它颜色的眼睛。我听说蛇的眼睛是绿色的。所有的人都有眼睛。”

第二段话是针对有关“当前政治话题，例如能源危机”的一个问题的回答，出自Nancy C. Andreasen在1986年发表的文章：

“他们就为了制造肥皂，就杀了那么多牛，消耗了那么多原油。如果我们需要肥皂，当你跳到小池塘里的时候，然后当你去买汽油时，我的伙伴们总是认为他们应该听流行音乐，但是最好的东西是汽油，和，钱。”

在第一段叙述中，Bleuler的患者向我们展示了什么叫做语言“脱轨”，也就是说，讲话者失去了叙述的中心思想，偏离了话题——在这个例子中，他突然被更加有趣的关于眼睛的话题所吸引。而Andreasen的患者则表现出更加严重的言语混乱：无法形成有效易懂的话语，只是把一些词混杂在一起，这些词可能有某些内在的关联，但总体并未表达任何有效含义。

这两段话都折射了患者所存在的思维障碍，多少年来，研究者也一次又一次提到这两段话，设法去破译语言在精神分裂症这一疾病中所扮演的核心角色。这两段话之所以成为经

典范例，是因为它们体现了语言和思维之间存在着千丝万缕的神秘联系。

来自加拿大蒙特利尔的麦吉尔大学（McGill University）的认知神经学家Debra Titone指出，语言就是大脑的一扇窗户。经过数十年的研究，人们对正常语言功能的作用规律和机制已经较为了解。尽管我们不能说我们已经知道了一切，但是我们确实知道的已经不少了——也建立了足够的研究工具与方法——对语言的形成过程：从选词到成句，从而形成能够表情达意的语言，我们都能够进行追踪研究。

很多像Titone一样的研究者都选择把语言作为研究对象，来探知精神分裂症患者的大脑与思维障碍问题。他们的目标是希望能够阐明导致精神分裂症患者语言障碍的根源，并进一

步确定导致这一严重疾病的神经学基础。对于患者而言，这一努力也许会最终让他们更早被诊断，获得更有效的治疗，对靶向特异大脑功能及认知行为进行干涉，从而提高患者的语言能力及生活质量。

Titone与其他研究与精神疾病相关的语言病理学的研究者一样，无法将语言与思想加以区别。曾经针对这个问题的激烈争论早已结束。“许多你在大脑中所形成的表述和你用语言表达出来时是一模一样的，”来自塔夫斯大学（Tufts University）的认知神经学家Gina Kuperberg说，她将心理语言学应用于精神分裂症的研究。Titone赞同这一说法：“当你去观察正在进行语言处理的大脑时，你会发现，并没有所谓的语言‘器官’被点亮。”

▶▶ 言语含糊

与Bleuler和Andreasen的患者引言相似（两段话均被Kuperberg在其2010年发表的文章中被引用），精神分裂症患者的语言表达中，一般可以维持正常的语言结构。通常，其语言符合语法规则：最基本的发音，甚至一些句法结构，都是正常的，但是所表达的意思却是不连贯的，听者难以明白。Titone把这一现象归因于语言的结构特性在我们降生之时，就已经根植于我们的脑海。而到了精神分裂症发病的典型年纪，也就是青少年后期或者成人期前期，这种语言结构早已经被“锁定”其中了。

作为精神分裂症的典型症状——语言沟通能力被破坏，其主要问题是人们到底如何将词语组合在一起，来表达某种含义。根本问题包含了大脑中对语言含义的储存，以及人们如何组织、更新这些信息。“语言含义代表了大脑，”Kuperberg说，他也是哈佛医学院的一名精神病学家。“在大脑中，语言含义被广泛地储存和描述。”这些对我们外部及内部世

界在大脑中的描述，就存在于复杂的神经网络中，当我们要使用语言加以表达时，我们会调动它们。

在进行语言交流时，精神正常的人会在大脑中海量储存并时刻变化的信息中，去搜索、组织语汇，生成可以被他人理解的语言。而对于一些精神分裂症患者而言，他们的这一基本能力却被损坏了。这一问题常常被描述成是“词语间松散的相关性”，也就是说，患者选择使用某些词语，并非因为它们能够表达相应的意思，而只是因为患者认为这些词语间存在着某种关联而已。比如，前文例子中那位想要表达自己对地理学的热爱的患者，进入他大脑所储备的相关信息时，首先想到了教他这门课的A教授，然后很快就偏离了这一话题，把教授抛在脑后，转而对彼此并没有什么紧要关联的“眼睛”进行叙述。而Andreasen那位症状更加严重的患者，一个有关能源危机的问题，让他的思路犹如一个弹球游戏一般，在大脑中乱蹦乱跳，最后组成的只是一派胡言乱语

而已。

正常人在与其他人及外部世界打交道的过程中，会不断更新和重新组织他们大脑中所存储的信息。在日常生活中，他们会对所有事物进行加工处理，从对人的辨认（例如他们的老板），到改变说话的语气等。而Kuperberg的研究发现，精神分裂症患者很难进行这种实时的更新处理，从而限制了他们对已储备的信息加以修改，以适应每一天的交流能力。正常

►► 表情达意

一直以来，人们认为精神分裂症患者在获取和组织储存于大脑的信息时存在障碍，而非在存储信息的环节就有问题。而Titone则提出了另一个可能性。大脑中存储的信息是基于人们对现实世界的体验的，她指出，而那些精神分裂症患者对外部世界的体验是和正常人不同的。因此，很有可能在存储这些信息的过程中——信息结构——也会影响他们的交流能力。

我们都知道，语言具有灵活多变的性质，一些细微变化或者模棱两可的说法，都会给精神分裂症患者带来问题。Kuperberg在一项研究中使用了磁共振成像技术、脑电图及其它一些技术，对正常人和精神分裂症患者的语言功能进行研究。在研究中，他为研究对象们提供了这样一句话“每天早上，吃早饭时，鸡蛋会吃。”显然这句话在结构上做出了改变，每个词都有实际的含义，但是连起来是不符合语法的。在实验中，研究者对研究对象的脑电活动进行了监测，结果发现，即使是正常人，在看到这句话时，也花费了大约百分之几秒的时间去辨别，最后确定与他们所储备的信息是冲突的（确认句子是错误的）。而精神分裂症患者则不会对这样的句子进行额外的处理，也没有判断出句子是错误的。他们对语言进行额外处理、判断错误的的能力被损坏了。研究者对上述两组研究对象的脑电波都进行了测量记录，很

情况下，大脑的前额叶区和颞区之间存在着快速、连续不断的相互作用，上述精神分裂症患者的功能异常就与这种相互作用的破坏有关。这会导致认知僵化现象，也就是不考虑谈话的连贯性，而专注于某一个不相关的话题。例如，当药剂师索要处方时，却谈论天气，只是因为刚才在公共汽车上，听到某个人在谈论天气。Kuperberg还指出，精神分裂症患者往往并未意识到他们在交流方面存在问题。

明显，一组（正常）对句法很敏感，而另一组（患者）则只是对信息进行储存——这表明，精神分裂症患者对信息储存的过度依赖，已经超越了句法本身的限定。

“语言本身就具有含义不清的内在性质，” Titone说。“很多词语都具有多重含义。在我们对听到的语言进行处理，或者使用语言表达含义时，需要通过复杂的认知机制，来减少多义词所带来的模棱两可。”而精神分裂症患者很显然在这方面感到十分困难。

对语境、上下文的不敏感（“鸡蛋会吃”），并不仅仅是语言理解中的一个因素，在语言生成的方式中也同等重要。对正常人而言，语境就如同在动员神经网络时的一个向导——它帮助你区分各种多义词的确切含义。而精神分裂症患者在这方面的能力被破坏了，结果往往得到的是一些松散关联的词语的串联成句。

对于部分精神分裂症患者来说，尤其在语言理解方面，还有另一个难题：人们通常对语言的处理是一个词一个词进行的。这种增量式的处理过程非常快速，正常的大脑必须利用其已经建立起来的语境，实时对新出现的词语进行处理。“为了达到这个目标，” Kuperberg说，“我们必须飞速地调动大脑内储存的所有信息，并加以使用以便将单个的字词组合在一起，表达出新的含义，然后对我们大脑内关

于现实世界的信息加以更新，并储备这种新的意思。”换句话说，这是一种高层次的语言功能，对于精神分裂症患者而言，他们的语意记

忆、工作记忆都被破坏，对语境也缺乏敏感度，要完成这样的语言任务，无疑是非常困难的。

▶▶ 语言分离

Kim Mueser是波士顿大学的一位心理学家，他对精神分裂症患者的社交能力进行研究。Mueser指出部分患者呈现出“情感钝化”的特点。这些人看起来在情感上呈现“平板”状态，但事实上却经历着与常人无异的各类情感体验——只是他们表达情感的能力被破坏了。“当你谈论社交能力时，” Mueser说，“90%的人实际上就是在谈口头表达能力。”

因此，精神分裂症患者由于语言功能的障碍，造成了极其复杂的精神疾病，以及复杂的大脑皮质功能问题。由于患者连与人用简单的对话进行交流的能力都丧失了，他们很难获得因交谈而带来的欢乐，也无法与他人分享其所思所想以及情感，从某种意义上来说，这是十

分残忍的事实。

Kuperberg在谈到这一点时，暂且搁置了她有关科学研究的谈话，转而兴奋地向人们表述人与人之间由于交谈所产生的奇妙之处。

“你有你的世界、你的计划、你的目标，”她说，“我也有我的世界、我的计划、我的目标，我们彼此并不相识，但是，通过语言这种神奇的东西，这些词与词之间的顺序，这些音节，我们竟然可以彼此交流，并在我的脑海里储存了你的思想。难道这不是很棒的事么？”

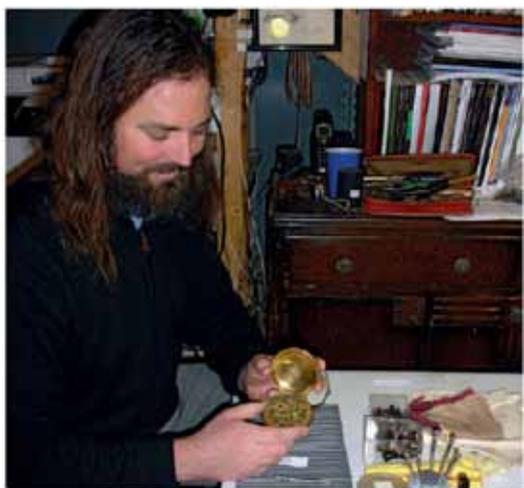
有序的思维通过语言之美与奇妙来表达。这也是为什么科学家们仍然孜孜以求，研究语言功能原因。研究人员希望有一天，能够让这些因为患病而失去了这份珍贵礼物的人能够重新拥有这份珍宝。



二、治疗

与负性症状的斗争

精神分裂症给患者带来的问题不仅仅是直接与精神错乱相关的，更糟糕的是，这种疾病甚至会使患者丧失感受愉悦的能力。



Daniel Horan一直处于痛苦中，直到磁力大脑刺激技术帮助他重回生活轨道。

突然有一天，Daniel Horan意识到，自己具有“读心术”的本事，当时他20岁，正在新罕布什尔大学（University of New Hampshire）学习化学工程。此外，他还出现了幻听，而且表现出过度的自我中心的行为。1998年，Horan与室友产生了一次很激烈的冲突——大约就是那个时候，Horan自称自己是“地狱中的魔鬼，被坠落于此的天使所环绕”——自此，学校令其休学。很快，Horan被精神病学家确诊为精神分裂症。

从那时候起，Horan开始服用一种叫做利培酮（risperidone）的抗精神病药物。据他回忆，服药使他一会儿犹如在高空中飞翔一般畅快，一会儿又如同坠入谷底般压抑。由于该药无法避免让他的情绪非常低落，经过一

段时间的治疗后，他决定停止服用该药。然而停药后，他再次出现了幻想症状，并再次入院治疗。Horan开始服用另一种叫做奥氮平（olanzapine）的药物。服药后，他重新出现了精神萎靡、缺乏动力的症状，甚至产生了自杀的念头。他又一次停用了药物，但很快进入一家精神病治疗中心，接受住院治疗。

尽管不停地经历入院、出院的周折，Horan始终坚信，他所表现出的情感钝化及缺乏动力等症状，只是服用抗精神病药物进行治疗所带来的副作用。然而，他错了。这些负性症状恰恰是精神分裂症的主要常见特点，大约有20%的患者都会出现。“每个人都在谈论和关注正性症状——幻觉、妄想及偏执等，”Horan说。他今年36岁，在新罕布什尔州的温厄姆做古董钟表的拍卖工作。“我当时并不知道，精神分裂症还有另外一面。”

情感淡漠、社会退缩而且无法感受快乐——所有这些都是精神分裂症患者独立生存与生活的巨大障碍，因为他们很难获得工作，无法建立人际关系，不懂如何处理日常状况。而且，目前也没有有效的治疗方法或药物，可以针对精神分裂症的这些负性症状予以治疗。

“我们几乎没什么有效的方法来帮助患者对付这些症状，”Steven Zalcman说，他是美国国家精神卫生研究所临床神经科学研究组的负责人。抗抑郁药能起到的作用其实也很有限，顶多也就是稍微缓解而已。

幸运的是，新的治疗方法已有希望问世。比如，Horan最近就参加了一个临床试验，测

试一种非侵入性的磁力大脑刺激技术是否能够帮助缓解其负性症状。还有一些新药也在研发阶段，社会心理学治疗也在寻找新的方法。

现任加州大学洛杉矶分校神经精神病学研究所精神病研究部门主任的Stephen Marder

指出，只要众多的方法中能有一个成功，可以有效缓解顽固的精神分裂症的负性症状，那么就一定能够极大地改善目前该病的治疗现状。而且“这将使这一疾病的治疗产生根本性的改变。”

▶▶ 屡屡失败

20世纪80年代末，出现了一批新的“非典型”抗精神病药物。当时，人们认为这类药物可以解决精神分裂症所产生的负性症状问题。但是正如Horan的亲身经历所述，这些药物被证明并不是有效的解决方法。的确，尽管这类药物的早期研究报告显示其具有一定的疗效，但是接下来的分析研究以及精良设计的对照试验结果表明，服用此类药物并不能真正缓解负性症状。

接下来的很多年里，也出现了各种类型的有望成为治疗这些负性症状的药物。但是，最终几乎都令人失望。最近一个失败的案例来自位于北卡罗来纳州温斯顿塞勒姆市的Targacept公司以及制药公司巨头——瑞士的罗氏（Roche）公司。两家公司的研发都已经进入中期或后期阶段，并且很多人都认为那将是两个非常有希望用于控制负性症状的药物靶点。直到最近数月，两家公司的研究人员都通过试验数据发现，他们的药物疗效与安慰剂相比，并无统计学意义上的差别。

来自加州大学医学中心纽约长老教会医院（New York Presbyterian Hospital）的首席精神病学家Jeffrey Lieberman就指出，像这样的结果“使得寻找负性症状治疗新途径的尝试变得更加令人气馁”。尽管处于研发中的药物看起来并不理想，但是Lieberman也并不认为他们的研究方向就一定是错的。“我们必须坚持，”他说。

Targacept公司研发的药物是一种 α -7烟碱型乙酰胆碱受体，可以被神经递质乙酰胆碱以及烟碱激活。研究表明，患严重精神分裂症的病人的大脑内，某些区域的 α -7受体数量显

著下降。有很多精神分裂症患者会通过大量吸烟来克服这种受体的减少所带来的健康问题。

已经有研究发现，一些精神分裂症患者通过吸烟进行自我医治，因为他们发现吸烟可以减轻他们的负性症状。但是，烟碱并不是理想的治疗药物。众所周知，吸烟不仅会导致诸多健康问题，还会使吸烟者上瘾，产生依赖。这些都限制了烟碱被用作长期治疗精神分裂症的药物，也是为什么科学家们致力于寻找毒性更小，并且可以较长期使用的药物，这些药物的确能够使 α -7受体对自然存在的乙酰胆碱的灵敏性提高。

用小分子药物激活 α -7受体的原理论证来自于Robert Freedman，他是科罗拉多大学医学院的精神病学家。Robert Freedman等人一起进行了一项包括31位精神分裂症患者的试验，他们中的一些人服用安慰剂，而另外一些人则一天服用两次DMXB-A，这是一种 α -7受体的部分激动剂。研究者本来希望这一药物可以改善患者的认知障碍，如注意力难以集中，或者与工作记忆相关的问题，但是，他们发现该药物在缓解负性症状方面，具有更加稳定的效应。

Targacept公司最初也发现其研发的 α -7受体激动剂具有同样的效果。由Lieberman带领的为期12周，包括185名受试者的试验中，Targacept所研发的这个新药可以显著改善精神分裂症患者的负性症状。但是在之后对477位患者的追踪研究结果表明，该药物并不具有统计学意义的疗效。最终，Targacept在2013年12月正式宣布试验失败。

▶▶ “难啃的硬骨头”

尽管临床试验结果令人沮丧，Lieberman 仍然坚信 α -7 受体激动剂前景大好。“这是个具有可行性的靶点，”他说，“只是想要找到一种确实具有效果的物质不那么容易而已。”Freedman 也持有相同的观点。他认为 Targacept 公司给出的每天服用一次的药物剂量也许太高了，作用时间也过长。因此，药物虽然起到了激活 α -7 受体的作用，但是消除不够快，从而由于引发去敏感化而使功效降低。

尽管制药公司通常都更愿意研发每日服用一次的药品，但是在这一病例中，也许患者就是需要分次服用药效短的药物。“可能这样的治疗方案能够起到最好的作用，”Freedman 说。Freedman 目前正在负责一项包括 80 名受试者的试验，该试验中，受试者每日服用 DMXB-A 四次。还有很多家别的制药公司也在开发 α -7 受体激动剂类的药物，目前处于不同的临床试验阶段。*NeuroPerspective* 的编辑及发行人 Harry Tracy 指出，这些研发基本都是立足于希望提高患者的认知能力，而不是缓解负性症状。*NeuroPerspective* 是月刊，刊发领域主要覆盖神经系统及精神疾病治疗。

罗氏公司则瞄准了另一个治疗靶点：位于大脑内神经胶质细胞上的甘氨酸转运子 1 (GlyT1) 蛋白。当该蛋白转运功能被阻断，就会有大量甘氨酸滞留在神经突触。甘氨酸会激活 NMDA (N-甲基-D-天门冬氨酸) 受体，

该受体参与兴奋型神经递质谷氨酸的信号传导，而精神分裂症患者大脑内的谷氨酸浓度低于正常水平，因此该物质缺乏被认为是患者所产生的许多负性症状及其它一些症状的根源。

2010 年，罗氏公司公布了一项包括 323 名受试者的 II 期临床试验结果。试验中，患者连续八周服用该公司研发的 GlyT1 抑制剂 bitopertin 或者安慰剂，结果表明，该药物可以改善患者的负性症状。一家位于伯灵顿，叫做 Decision Resources Group 的市场研究公司预言该药物将会在面世后一鸣惊人。然而，在 2014 年 1 月，罗氏公司丢出一颗重磅炸弹：宣布了令人吃惊的临床试验结果。该公司对人们寄予厚望的 bitopertin 进行了三项至关重要的追踪试验，以便检测该药物对负性症状的作用。这三个试验中，有两个 III 期实验结果表明，在抗精神病治疗方案中加入 bitopertin，并不能有效缓解患者的负性症状，与安慰剂对照组相比，无明显差别。

当这一研究结果在《自然》(Nature) 上发表时，罗氏公司还在等待其它研究结果——一项研究是针对负性症状，另外还有三项研究是希望能够控制正性症状——只有这些结果出来之后，才能决定 bitopertin 未来的命运。当然，还有另外一些公司也在努力探索调控谷氨酸信号传导的路径，以期能够找到改善精神分裂症患者负性症状的有效办法。

▶▶ 另辟蹊径

制药公司一直以来在开发针对精神分裂症负性症状的药物之路上并不顺利，于是，有些研究者开始转换思维，寻求非药物类的治疗手段。这些方法包括精神卫生领域专家们常常使用的一些心理学方法，主要被用于负性症状治疗外的一些问题，例如认知行为治疗，以及社交能力训练等；也包括一些非传统的方法，比

如艺术疗法以及所谓的充满爱与仁慈的冥想。

来自加州大学伯克利分校的 Ann Kring 等人，最近查阅了有关治疗负性症状的心理疗法的文献。尽管所获得的实验数据很有限，但是研究者们可以得出结论：这些疗法很有可能作为药物的一种补充，用于疾病治疗。Kring 认为，“负性症状治疗很有可能是将心理治疗方

法付诸实践的领域。”

大脑刺激疗法也是众多疗法之一。2013年12月，在位于波士顿的贝斯以色列女执事医疗中心（Beth Israel Deaconess Medical Center），Horan在5天内，接受了10次经颅磁性刺激治疗，这是该中心所进行的一项临床试验的一部分。在这一大脑激活治疗方法中，医务人员将一个电磁线圈置于患者头皮上，然后释放磁脉冲，从而使神经细胞发射信号。通过改变线圈对功能异常的神经网络的刺激区域，研究者发现，当对精神分裂症患者的左前额叶皮质进行这一治疗时，可以在一定程度上缓解其负性症状。目前，由该中心神经学家Alvaro Pascual-Leone带领的研究小组正在进行一项试验，想要探寻如果将上述刺激直接作用于小脑，是否可以取得更好的疗效。小脑是与情感调节和表现有关的区域。

在开始仅有8人参加的试验中，该治疗方法在某些患者身上显示出“具有革命性”的效果，Mark Halko说，他是Pascual-Leone的同事。其中一位女患者，他举例说，“之前一直与家人同住，接受治疗后，可以独自生活，可以工作，甚至开始交朋友——所有这些都是她在接受这一试验前不曾做过的。”在之后的追

踪试验中，加入了虚假治疗组，以测试安慰剂效应，同样在某些患者身上可以看到显著的疗效，例如Horan。几乎在刚开始磁性刺激治疗时，Horan就说“哇，这真是个奇迹，我充满了热情与积极性，感到很有活力。”后来，他知道了自己接受的是真正的磁性刺激治疗。

但是，磁性刺激最终并不能治愈患者的症状。在接受试验后几个月，治疗的效果在Horan身上慢慢开始消退。该方法在美国仅被允许用于严重抑郁和偏头痛的治疗。对Horan而言，幸运的是，他的医生同意继续给他进行治疗，只是治疗不能写入处方中。2014年3月，Horan在贝斯以色列女执事医疗中心3天内接受了6次大脑刺激治疗。尽管没有第一次治疗那么明显的感觉，Horan说，“但还是可以肯定地感受到症状的改善。”

这些年来，Horan一直从事兼职工作，并从政府申领伤残津贴。现在，他终于看到了一丝希望，可以过上自给自足的生活，他还甚至打算收购拍卖行的全部股份。这个磁性刺激治疗“仿佛一丝希望的曙光照进我的生活，至少我能拥有我所需要的健康，”Horan说。“让我犹如重获新生。”



三、预后

精神分裂症预后的“悖论”现象

生活在发展中国家的精神分裂症患者似乎比那些西方发达国家的患者的预后更好。研究者们热切希望找到个中缘由。



一直以来，各类疾病的发展模式都很相似：生活在更加富裕的发达国家的患者，往往会有更好的预后。然而，精神分裂症却恰恰相反。

这一与常识相悖的现象早在40年前就已经被发现。来自毛里求斯和斯里兰卡的研究表明，生活在这两个国家的精神分裂症患者比来自发达国家的患者状况要好。例如，患者更少出现幻觉、妄想的症状，语言表达能力和社交能力更强等。但是这些研究都缺少标准的诊断准则以及评测方法，并且均有各不相同的流失率。

在20世纪60年代末期，为了将研究方法统一标准，世界卫生组织（WHO）首次发起了以下三个标志性的国际研究：国际精神分裂症探索性研究（International Pilot Study of Schizophrenia, IPSS）、决定严重精神疾病预后的因素（Determinants of Outcomes

of Severe Mental Disorders, DOSMeD）及国际精神分裂症研究（International Study of Schizophrenia, ISoS）。

IPSS招募了来自九个国家总共1,202名患者，九个国家中，包括三个发展中国家（哥伦比亚、印度和尼日利亚）以及六个发达国家（丹麦、台湾、英国、美国、苏联和捷克斯洛伐克）。患者的病情进展和预后通过三个角度进行检测：出现精神病症状的时间所占的比例、在一个发病阶段后出现的缓解类型，以及社会功能受损程度，并使用从一分（最佳）至七分（最差）的标度进行评定。在接下来五年的跟进研究中，印度的结果最好，有42%的病例获得“最佳”等级；尼日利亚排在第二，33%的患者预后为“最佳”等级。与之相对的是，发达国家的患者预后相对较差。例如，美国达到“最佳”级别的患者只有17%，而其它发达国家更是在10%以下。

DOSMeD研究开始于20世纪80年代早期，人们对精神分裂症的发病率及预后进行研究，范围涉及10个国家的12个中心（IPSS所包括的国家以及冰岛）。参与该研究的1,379名患者被分成9个等级，从一次发病后就彻底痊愈的，到持续发病的。该研究发现发展中国家患者的完全康复率更高，达到37%，而发达国家的这个比例则为15.5%。但是，慢性病的发病率在两类国家内是相似的：发展中国家及发达国家分别为11.1%和17.4%。发展中国家的患者保持正常社交功能的时间更长，尽管

他们中服用抗精神病药物的人要少得多。研究者推断“可以进行更加科学有效的研究，寻找更普遍的影响因子，使其真正作为可以对疾病产生影响的基因-环境相互作用中的‘文化’因素。而目前已有的研究，最重要的并不是可以回答这一问题，而是将观察到的事实作为问题拿到桌面上来讨论。”

IsoS研究则对IPSS和DOSMeD研究中的患者在15及25年后分别进行了回访，同时加

入了另外两组，用于判断在之前的研究中观察到的预后结果，是否在更长时间内仍然保持一致。研究者对大约75%的患者进行了追踪研究，发现有一半的预后是与期待一致的，但是在不同中心也存在着相当广泛的变化。该研究得出结论，社会文化环境会对长期的疾病进程产生影响，而早期的干预方案及社会和药物治疗也会带来长期的效益。

▶▶ 多变的结果

当然，上述几个WHO研究并不完美。IPSS研究仅仅关注了那些在心理健康机构内的患者，因此并不能够代表更大范围的人群。DOSMeD研究则刚好相反，主要针对的是那些不在精神卫生中心内的患者。而且所有研究都存在发展中国家高流失率的问题，流失原因包括过早死亡，与患者失去联系等。更糟的是，这些流失必定会带来结果的偏差，因为往往是那些预后最差的患者出现流失。此外，患者选择及社会功能的评价方法也各不相同。不过，尽管存在造成偏差的因素，但是文化因素会影响精神分裂症的预后，以及发展中国家患者的预后更好这两点仍然是成立的。

2009年，来自印度昌迪加尔医学与教育研究中心的精神病学家Parmanand Kulhara对58项研究进行了综述，对发达和发展中国家的疾病预后进行比较。除了少数例外，他发现在2-5年后的跟进研究结果中，发展中国家有更多的患者（50-60%）的预后比发达国家要好。而且，这一区别在超过15年后仍然存在，只是区别会变小。“尽管关于预后区别的问题还有很多争论，但我们相信，各种研究中

所获得的数据也不能轻易否定。”

然而，也有一些科学家对此保持怀疑态度。来自伦敦卫生及热带医学学院（London School of Hygiene and Tropical Medicine）的精神病学家Vikram Patel便是其中之一。为寻找国家内及国家间的规律，Patel等人对23个纵向精神分裂症的研究数据进行了分析，这23个研究项目覆盖了11个中低收入国家。他们发现，由于研究基于不同的时间框架，因此结果并不一致，想要进行直接比较十分困难。例如，对印度历时五年的统计表明，慢性精神分裂症患者的比例是4.5%，而对中国12年的数据分析发现，慢性精神分裂症患者的比例则高达51.7%。而且，疾病进展模式也多种多样，可分为最佳、中等及最差。由疾病引起的各类缺陷及社会功能恢复情况也有所不同：在印度和印度尼西亚，患者预后良好，而在巴西、中国和埃塞俄比亚，患者预后较差。印度的患者明显比其它国家的患者预后要好。Patel的研究推论，“是时候对中低收入国家的精神分裂症预后情况进行重新分析了。”

▶▶ 文化因素

尽管在印度出现了精神分裂症预后的“悖论”现象，但我们目前还无法对其原因给出清晰的阐释。“似乎在经济更为贫困的国家，患者的恢复反而更好，尽管卫生设施、医疗设备以及基础建设等资源都十分有限，”**Kulhara**说。这有可能和发展中国家的文化环境有关，例如家庭成员间的彼此依赖更强，可以相互关心与支持，从而形成更为良好的社会支持与网络。但是，**Kulhara**指出，“这些因素目前还尚未得到应有的关注。”

其他科学家也在努力寻找这些文化因素都有哪些，以及它们的作用。“在过去三十年中，学界已经普遍接受了‘文化差异’是给发展中国家患者带来更好预后的原因，”**Naren Rao**说，他是来自印度的一名神经科学家。“但是，到底哪些文化因素在其中发挥了作用目前还不得而知。”即使像**Kulhara**，坚定地相信文化因素这一推论，也指出“文化因素不应该做为其它还未能找到的作用因素的代名词。”

为继续寻找这些文化因素，**Rao**开始关注到有些研究表明，与其它国家比起来，印度的患者所受到的恶意或者苛刻对待的现象更少，并由此推断，很有可能这就是这一未解之谜的答案。但是，一个对精神分裂症患者给予关注的家庭有可能会采取完全不同的行动：有些家庭会给予这样的家庭成员额外的照顾，而有些则会组织患者进行治疗，以避免其让家庭蒙羞。

有些研究者将患者能更好地从疾病中恢复，归因于发展中国家普遍存在的较为温和的乡村生活。尽管那些生活在偏远地区的精神分裂症患者获得治疗的可能更小，难度更大，

但他们往往更容易享受到社交乐趣。**Patel**推断，那些缺乏规范的农村劳动力市场中，给这些患者提供了更多的工作机会，例如帮助残疾人种地，劳动过程可以帮助他们克服疾病带来的很多问题。但他也提醒人们注意，不要随意将此类推断推而广之。“因为对于像精神分裂症这么复杂的疾病而言，很难得到放之四海而皆准的定律，即使是只针对印度一国也是如此，更不用说还要考虑所有其它发展中国家了。”

科学家也开始研究生活在印度的精神分裂症患者预后更好是否与印度人普遍练习瑜伽有关。在过去十年中，一些来自印度的研究结果表明，瑜伽练习的确对精神分裂症的恢复有所助益，无论是针对其正性（精神疾病）症状还是负性症状（例如缺乏动力或者感知愉悦的能力等）。对各类负性症状，目前还没有行之有效的治疗方法。研究者在之前就发现，体育锻炼和心理治疗（包括“内观”，例如冥想）都能缓解精神分裂症所引起的各类症状。“而瑜伽正是结合了这两个方面的一种练习方式，因此，它的确是有可能对精神分裂症的恢复有帮助，”来自德国杜伊斯堡埃森大学的心理学家**Holger Cramer**说。

尽管如此，瑜伽的作用仍然存在疑问。**Cramer**最近开始了一项研究，对5个试验进行回顾分析，其中2个试验来自印度，主要探讨瑜伽在精神分裂症恢复中的作用。结果发现，瑜伽练习和精神分裂症的症状缓解没有任何关系。在任何试验中观察到的瑜伽所带来的正面效果，“可能都不过是统计数据过程中，人工干预的结果。”

▶▶ 对原有推断进行重新审视

上述结果让在印度观察到的精神分裂症“悖论”现象变得更加难于解释。因此，一些科学家向后退了一步，开始对特定环境中的疾病影响因素进行检测。例如，两个对患者社会功能恢复起到关键作用的因素是，工作与婚姻情况。Patel说，印度的精神分裂症患者结婚的比例要高过英国。但同时，他指出，这有可能是因为印度的结婚比例本来就在总体上比别的国家要高，其中部分源于家庭的压力和包办婚姻。“同时，还要考虑其它相关因素，例如大量没有接受治疗的患者，人权不被保护，高死亡率”等，这些都是此类研究分析忽略的部分，Thara Rangaswamy说，他是位于印度清奈的精神分裂症研究基金会的主席，这一基金会是WHO的一个合作中心，主要工作是精神疾病的研究与训练。Rangaswamy和Patel的研究小组已经在多中心研究中有过合作。

Patel还参与了一项历时三年的Intrepid研究，旨在探寻到底在精神分裂症的预后方面是否存在地域差异。其先导试验阶段覆盖了印度、尼日利亚、特立尼达岛和多巴哥岛，到2014年年底结束。

目前，很少有针对中低收入国家的，能够直接进行比较的精神疾病研究结果，这部分是由于数据统计与实验方法比较困难，Craig Morgan解释说，他是来自伦敦大学国王学院的一位心理学家，也参与了Intrepid项目。其先导试验是首批系统探索在多种不同环境中，建立和测试精神疾病研究方法的项目之一。这将为第二期的试验打下基础，二期试验的目的在于，在不同地点的大样本检测中，寻找确实存在的原因与结果。

但是，在缺乏资源的国家和地区进行此类研究，也面临着各种困难和挑战。例如，招募具有代表性的精神疾病患者以及对照组；对参与工作的人员进行训练，并确保其评估结果可信；以及在评估方面的跨文化比对等。寻找在不同环境下，在精神分裂症症状、患病风险因子及预后是否存在差异“是一项重要的工作，因为这将引导我们更加全面地看待这一疾病，”Morgan说。研究者并不急于进行比较，他们目前希望能够确定那些在精神分裂症发病和预后中发挥作用的因素，从而确定“悖论”之说是否真的存在。



资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

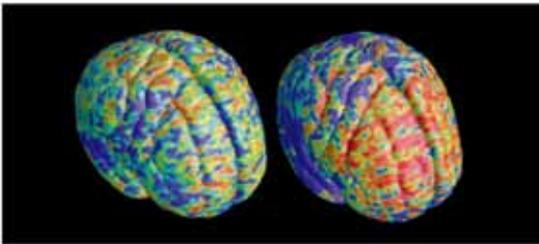
- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

四、预防

提高警惕，早做准备

对精神分裂症的患病风险因子及预警信号予以关注，可以避免一些病例的发生——或者说至少可以让人们为即将到来的疾病做好准备。



精神分裂症患者的大脑（右侧）通常比正常人的大脑缩小得更快（红色代表缩小速度最快的区域）。

与所有妈妈一样，Farrell Adrian也总在自己的孩子操心。她的儿子Matt曾经是一个快乐可爱的小男孩，但是在他5岁时，他的父亲离家出走，从此，Matt变成了一个郁郁寡欢的孩子。在学校，他的思考能力及注意力集中方面都出现了问题，到了青少年期，已经发展到抑郁及药物成瘾的地步。这么多年来，Farrell带着儿子去看了很多心理医生及其他专家，希望能够帮助Matt解决在她看来情感问题。她认为儿子的状况和孩子爸爸离家出走有关，和儿子一直希望爸爸回家有关。

在Matt17岁时，他最终被诊断为精神分裂症。在接下来的20多年里，他不断地接受住院治疗、使用各种治疗方法以及服用抗精神病药物——现在，他独自生活在西雅图，在一个体育场做兼职工作，与家人相处亲密。尽管花了十几年，才最终弄清楚原因，Farrell还是认为自己很幸运。“我们比大部分人都更快地

获得了帮助，”她说。

目前一些研究者指出，如果能够对该疾病发病前数月甚至数年就已经展现出的一些预兆性的信号保持警惕，那么就能够使患者更早地获得帮助。越来越多的研究表明，对这些早期出现的、容易被人忽视的症状进行干预，可以使最终发展到精神错乱的患者人数减少一半。研究者也在努力寻找那些大脑、血液及唾液内更加具体的患病风险标志物，以便更好地对疾病进行鉴别诊断。预防性的治疗可以延缓甚至防止精神分裂症的发生，因此精神病学也被纳入到预防医学的领域。

“一直以来，精神病学能够提供给患者的往往太少，而且又太迟了，”Patrick McGorry说，他是澳大利亚墨尔本大学的一名精神病学专家，一直提倡对精神病的早期干预。

“现在，我们终于发现，精神病对早期干预的敏感性比我们一直所认为的要高很多。”

如果能够找到更好的风险预测因子，并且在小型治疗试验基础上进行的大规模重复验证能够成功，那么，预防性的治疗就应该会被精神病学领域接受，并成为常规的实践，来自哥伦比亚大学精神病学家Jeffrey Lieberman说，他同时也担任美国精神病协会（American Psychiatric Association）主席。

“如此一来，就好比是改变了游戏规则，患有精神分裂症的人及其家人乃至社会的负担都将被减轻。”

▶▶ 精神疾病之萌芽

避免精神分裂症的发生并不是什么新想法。流行病学研究已经发现了若干环境风险因子，会对早期大脑发育产生影响，这将有可能导致精神分裂症的发生。例如，在怀孕期间，提高营养水平以及避免感染，将有可能预防一些精神分裂症病例的发生。研究者们已经在思考，如果在年幼时期摄入足够量的维生素D，是否可以降低精神分裂症的发病风险（详见“与生俱来的风险”）。即使已经罹患精神分裂症，如果能够在第一次发病后尽早治疗，便可以控制病情使其不会向更加严重的程度进展，甚至可以提高康复的机率。

McGorry等人已经将早期治疗的理念又向前推进了一步，他们主张在患者第一次出现精神错乱相关的状况时就予以干预。患者首先可能会变得多疑、或者开始出现幻听，但仍然能认识到这些并不是真实的。他们可能开始不愿意和朋友家人打交道，或者在学习和工作中难于集中注意力。不同的研究者对于这些风险信号标准的划分大同小异，但是基本要求就是一定要让学生感到自己的生活受到了这些因素的干扰，从而寻求专业帮助。

在那些被认为有患病风险的人群中，大约有三分之一的人会在三、年内出现精神疾病，其中大部分最终被诊断为精神分裂症。在最近出版的第五版《精神疾病诊断与统计手册》（*Diagnostic and Statistical Manual*

of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5）中，曾考虑将其中一种与患病风险相关的各种症状，即被称作减弱的精神疾病综合征（*attenuated psychosis syndrome, APS*）作为诊断依据收录在其中。该书是精神疾病领域使用最广泛的书籍。但是，大部分出现APS的人并不会全部发展成精神病。因此，经过充分讨论，APS还是没有被收录至*DSM-5*。

尽管在诊断方面还是存在着如此多的不确定因素，那些由于个人行为而被认为具有患病风险的人，在其大脑中的确存在着疾病易感性的标志。例如，在大脑中叫做纹状体的区域内，如果神经递质多巴胺的浓度过高，就容易引起精神疾病发生。一项2011年的研究结果表明，与健康对照组相比，精神疾病患病风险高的人的纹状体内，多巴胺浓度更高，其中那些浓度最高者，在三年内出现精神疾病的可能性也最高。其它一些研究也发现，前额叶皮质区——被比作是大脑的监控中心的区域——在患病高发年龄段，那些具有患病风险的人的这一区域缩小速度比正常人要快，当然比已经患上精神分裂症者要慢。

“我想我们正在寻找那些早期出现的，可以对精神分裂症的发生起到预警作用的指标，”来自耶鲁大学的神经科学家 Tyrone Cannon说，其研究领域正是前额叶皮质区。

▶▶ 试验中的治疗手段

到目前为止，已有11项随机对照试验结果表明，对有患病风险的人进行早期干预，可以减少在一年内最终患上精神疾病的患者人数。这些试验大部分规模都较小，干预手段包括低剂量抗精神病药物、认知行为治疗（CBT）以及服用 Ω -3脂肪酸补充剂。

最早的试验发现，抗精神病药物可以给这

些有患病风险的人带来益处，但是这些药物如今已经不作为首要选择了。“很多人认为，服用抗精神病药物很容易对那些并不会最终患上严重精神疾病的人产生坏的影响，我想人们的这种看法是明智的，”马里兰大学的精神病学家William Carpenter说。Carpenter见证了是否应该将APS收录入*DSM-5*的讨论。

事实上，在过去五年里，研究者一直在关注更加安全的干预方法，例如CBT，这是一种教会人们如何认识其思维方式并重新评估所处环境的方法。例如，出现APS的人可能很容易认为别人对自己有恶意，通过CBT，他们会认识到自己的这一问题，学会不要相信自己首先产生的怀疑，而让自己在对他人的行为进行判断时，转而寻找其它的可能性。2012年，进行了到目前为止最大的一项CBT试验，受试者共有201人，均为有患病风险者。该试验结果显示，CBT的确可以减少患精神疾病的人数：接受CBT的分组内，12%的人在18个月内发展至精神疾病；而没有接受CBT的分组，则有24%的人最终患上精神疾病。

另一个更加独特的发现则将目标指向了鱼油—— Ω -3脂肪酸补充剂。 Ω -3脂肪酸是神经元细胞膜的组成成分，具有抑制炎症和氧化应激的作用——而这两者都被认为与精神分裂症发病有关。2010年，奥地利的维也纳医科大学的精神病学家Paul Amminger与来自澳大利亚墨尔本大学的McGorry一起进行了一项试验。他们带领的研究小组发现，那些有患病风险的人中，如果连续12周，每天服用4颗鱼油胶囊，那么他们中只有5%的人最终会患上精神疾病；而对照组成员只是服用12周的安慰

剂，他们中则有28%的人最终患病。这一研究结果并未发表，但是却表明了该方法的确可以预防精神疾病的发生，且时效至少有六年。目前，研究者正在进行更大规模的试验，希望能够获得同样的结果。

“人们总是问我同一个问题： Ω -3脂肪酸是否和抗精神病药物一样有效？在我看来，似乎前者还更胜一筹，”Amminger说。与早期的抗精神病药物的疗效不同的是，服用脂肪鱼油，还可以改善人们在日常生活中的行为。

“如果研究者们最终能够在更大规模试验中重复试验结果，那么这将是自氯丙嗪(chlorpromazine)以来，最大的突破，”Carpenter说。氯丙嗪是20世纪50年代开始投入使用的第一个抗精神病药物。



含有 Ω -3脂肪酸的鱼油胶囊可能具有延缓精神疾病发作的功效。

►► 认清风险

为了更好地了解到底哪些人可以从干预治疗中获益，研究者们正在寻找那些能够更加准确地预测发病的风险标志物。其中一个认知能力测试，该测试可以准确地预测出全部患者中的91%，以及未患病者中的89%。大脑成像及脑电图技术也发现，那些最终患病和不会患病的人，在这些检测中已经可以看出不同。

除大脑之外，还有很多其它因素都可能是引发精神分裂症的根源：压力荷尔蒙皮质醇的浓度、基因表达谱，以及血细胞内某种蛋白质

的含量等。例如，在2013年的北美前驱症状纵向研究(NAPLS)的一项试验结果表明，具有精神分裂症患病风险的人体内的皮质醇水平比正常人要高——那些最终患病的人体内，皮质醇水平则更高。今后，具有APS的人可以通过各种便捷的方式进行患病风险评估：计算机认知能力测试、用棉签取一点唾液样本及查血等。”在这些检查结果的基础上，再进行综合评分，这将从很大程度上帮助医生进行诊断，”NAPLS负责人Cannon说。

只有这样，医疗卫生行业的专业人士对精神疾病早期异常行为的关注，可以在很大程度上给予患者帮助。精神疾病最常见的发病年龄段是在12岁到25岁之间，McGorry在澳大利亚很多地区建立了青年人精神卫生中心，旨在为年轻人创造一个友好的环境，当他们碰到问题时，可以彼此寻求支持，这些问题并不仅限于精神疾病早期阶段。

在美国，人们往往需要到了不得不这样做的时候，才会接受精神卫生领域的帮助。但现

在情况正在发生变化，这也许是由于最近发生的持枪暴力事件中的凶手最终被认定为精神疾患，从而引发人们对精神疾病的普遍关注。受2012年在康涅狄格州卫星城发生的枪击案悲剧的影响，马里兰州最近也建立了一个与澳大利亚相似的青年人精神卫生项目。“我期待着越来越多的此类精神疾病鉴定与干预治疗中心的出现，”Carpenter说，“而不要一味等待科学研究的结果。”

与生俱来的风险 开始于母体内的预防

全球人口中将近1%的人会患上精神分裂症，但是对有些人而言，更容易罹患此症。例如，出生于冬天的人比出生于夏天的人有更高的患病风险。居住在北部国家且肤色较深的人，其患病风险是肤色较白的当地人的三到四倍。“这些事实都表明，一定存在着某些风险因素与精神分裂症的发病相关，我们需要找到它们，”来自澳大利亚昆士兰大学的流行病学专家John McGrath说。

McGrath一直在对肤色较深的移民患精神分裂症的病例进行研究，想要探寻他们更高的患病风险是否与维生素D缺乏有关。维生素D对大脑的发育有着至关重要的作用，而居住于北方国家的肤色较深的移民往往缺乏这种营养元素。他的研究发现，在丹麦，出生时维生素D水平不正常的婴儿，最终出现精神分裂症的机会更高。如果目前正在进行的更大规模的研究能证实两者之间的关系，在McGrath看来，就十分有必要对维生

素D的水平进行监测，尤其是那些肤色较深的移民。

诸如流行性感冒等季节性传染病的发生，可以部分解释出生于冬天的人患病风险更高的现象。怀孕妇女可以将这些病原体传染给胎儿，进而影响胎儿大脑的发育。哥伦比亚大学的精神病学家Alan Brown发现，那些最终患上精神分裂症的人，在他们的妈妈怀孕时，其血液内的流感抗体比正常人要高很多。

这些发现都表明，想要生一个健康的孩子，提高营养水平及孕期避免感染十分重要，这在发达国家已经成为众所周知的准则。这些理念可能已经无形中降低了发达国家的精神分裂症的患病率，如果能够将其推广至发展中国家，患病率还将进一步降低。

“很多主要疾病——例如心血管疾病或者癌症——都与饮食及生活方式有关，”McGrath说。“我们没理由说精神疾病与这些疾病有什么不同。”

五、衰老

精神分裂症患者过早死亡比例偏高的原因

精神分裂症患者呈现出加速衰老的迹象——这一现象可以让研究者对这个疾病进行更加深入的研究。



精神分裂症患者过早死亡比例偏高的原因。

数十年来，研究证据表明，精神分裂症患者的寿命比正常人短。早在20世纪初，医生就发现精神分裂症患者往往在年纪较轻时就死亡，比起精神病院的其他患者，健康状况也要更差一些。如今的研究已经发现，精神分裂症患者患有心脏、肺部及代谢类疾病的比例异乎寻常地高，而且发病年龄非常轻。

造成患者死亡的原因有很多。例如，由于服用抗精神病药物产生的有害副作用而引起的自杀，药物滥用，吸烟以及较差的医疗保健

条件——这些原因的任何一个都足以造成精神分裂症患者的寿命比正常人平均缩短15到25年。

但有些研究者认为这些外界因素并不是造成寿命缩短的全部原因。他们指出，精神分裂症患者寿命缩短的现象是在抗精神病药物广泛使用之前就出现的，而且死亡原因多种多样，一些接受高水平医疗的患者同样也出现过早死亡的问题。所有这些事实，都让人们注意到，不能简单地概括造成其过早死亡的原因。因此，有一些研究者提出了一个新的假说来解释这一现象：精神分裂症患者的衰老速度快于常人。“我们的假说是，认为其过早死亡是由于老化速度比常人要快而造成的，” Brian Kirkpatrick说，他是内华达大学医学院的一名精神病学家。

Brian Kirkpatrick及其他一些科学家认为，加速老化有可能是精神分裂症的基础病理发生了改变。有很多对精神分裂症患者出现的心理、神经及认知能力异常的研究都支持这一假说。研究者目前正努力寻找精神分裂症和衰老之间的准确关系。他们也期待着关于疾病的新的认识可以让那些精神分裂症患者更长时间地保持健康，甚至有可能也会帮助我们寻找新的治疗方法。

▶▶ 衰老标记物

由于目前还没有确切的检测或者生物标记物对衰老过程予以检验，上述老化加速的假说支持者们一直努力将各种研究结果汇总在一起，希望找到能够支持这一假说的证据。

一些科学家和医生注意到，某些与衰老相关的疾病，例如2型糖尿病、心血管疾病等，在精神分裂患者中的发病率要高于正常人群

（见“精神分裂症患者的健康负担”），且发病年龄也更早。问题在于，通常给精神分裂症患者开的抗精神病药物往往会导致服药者体重增加，从而增加患糖尿病的风险。为了排除这一因素的影响，研究就必须集中在那些刚被确诊为精神分裂症而尚未开始服药的患者。

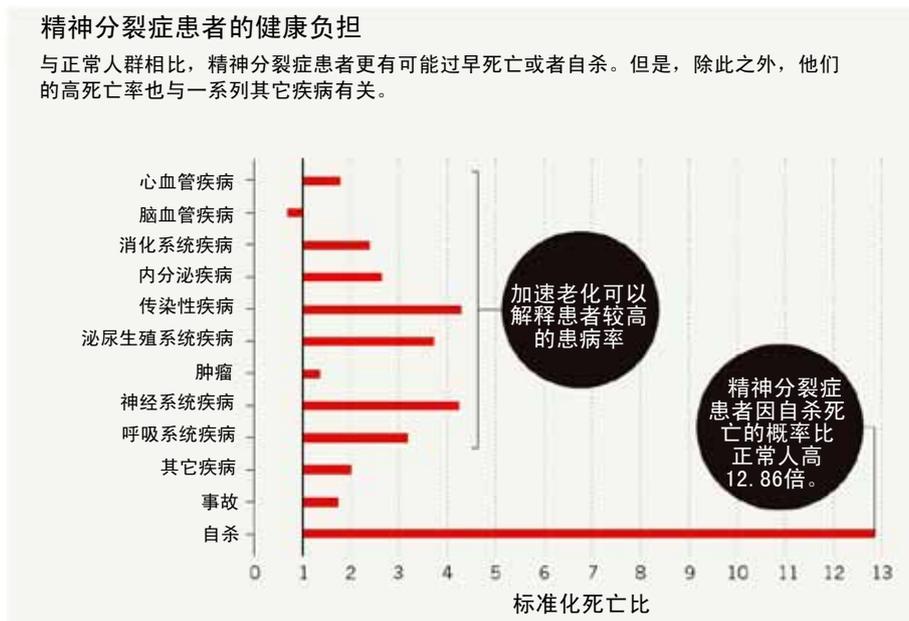


图4 未来可用于按需设计合成有机体的软件。

一些针对尚未开始服用抗精神病药物的患者的研究发现，精神分裂症患者出现葡萄糖不耐受的比例——这种情况有时被称为准糖尿病时期，是导致心脏病的一个风险因子——比正常人群要高。这一结果表明，精神分裂症与葡萄糖代谢异常相关，而并非是服药所产生的副作用。

Kirkpatrick还对未服用抗精神病药物的患者出现的其它过早衰老的体征进行了研究。2009年，他的研究小组就发现，这些患者的脉压都升高了，脉压是收缩压和舒张压之差。通常来讲，随着年纪的增长，人的脉压会

增高，这也是心脏病的一个预测因子。2011年，Kirkpatrick的小组又发现，未服用抗精神病药物的男性患者体内的睾酮水平比正常人对照组要低，睾酮是一种激素，会随着年龄的增长而下降。

此外，在基因水平，也可以找到大量与人体老化相关的证据。例如，附着于染色体末端的DNA尾巴——端粒，会随着细胞的每一次分裂而逐渐缩短。因此，端粒也常常被用作生物老化过程中的标志物。一些小型研究也发现精神分裂症患者的端粒比正常人要短。但是，于2013年进行的更大规模的研究未能重复这

一结果——事实上，恰恰相反，他们发现患者的端粒长度反而更长。这些明显相悖的结果最终被证明是错的，其产生原因在于研究者采用了不同的实验方法，对实验对象的选择也有差异——从未服用抗精神病药物的患者变成了对药物反应不敏感的患者。

认知能力的研究为精神分裂患者老化速度加快的假说提供了更有力的支持。来自迈阿密大学米勒医学院的心理学家Philip Harvey指出，精神分裂症患者会更早出现认知功能失调的症状。Philip Harvey与加拿大皇后大学的心理学家Christopher Bowie进行了一项合作研究，他们对精神分裂症患者的信息处理速度和情景记忆能力进行了检测，这两个认知能力往往会随着年龄增长而退化。结果发现，精神分裂症患者在检测中的表现比他们的实际年龄要老很多。

产生这一现象的原因可能是生理性的。大脑的灰质由神经元组成，白质则由轴突组成，

神经元之间沿轴突传递信号。马里兰大学精神研究中心的心理学家Peter Kochunov就曾指出，“当我们逐渐衰老，白质的完整性也就逐渐被破坏了，大脑功能随着衰老而下降也就源于此。”

Kochunov等人采用弥散张量成像（diffusion tensor imaging, DTI）对大脑白质进行研究。DTI可以对大脑内水分子的运动进行检测，水分子会沿着神经轴突流动。他们发现，精神分裂症患者白质完整性的破坏速度是正常人的两倍。“这是一种警示信号，因为在正常衰老的过程中，大脑白质完整性的破坏与基础认知能力的下降紧密相关，例如信息处理速度等，”他说。此外，白质减少速度的加快只在精神分裂患者中发现。Kochunov的小组并未在重度抑郁患者中观察到这一现象，重度抑郁也与死亡率升高相关，并且会提高一系列与衰老相关的疾病发生的风险。

▶▶ 五年计划

到目前为止所获得的研究证据都表明，精神分裂症与衰老之间存在相关性，但大部分此类研究规模都较小，并且都基于单个观察结果及对照。据来自加利福尼亚大学圣地亚哥分校的精神病学家及神经病学家Dilip Jeste介绍，想要得到确证的结果，就需要对大样本的研究对象进行多年的跟踪研究。

2012年，Jeste开始了一项长达五年的研究，他想要确定精神分裂症与加速衰老之间是否存在相关性。在这一研究中，他总共招募了250名年龄介于26至65周岁的人参与试验，其中包括精神分裂症患者和健康者。每一年，研究者都会进行一系列的医学检测。例如，他们会检测受试者是否出现炎症和氧化应激状况，当活性度高的、具有潜在危害性的含氧物质进入机体细胞时，就容易出现这两种情况。炎症和氧化应激通常会随着年龄增长而增加出现的

可能性，这也与一系列慢性病的发生相关。已经有研究发现这与神经退化也具有相关性，而且有学者提出，这两者可能也是导致精神分裂症的风险因子。

此外，Jeste的研究小组并不仅仅对端粒长度进行检测，而是跟踪记录，以期获得端粒缩短的速度。

“如果精神分裂症与老化加速相关，你可能会猜测精神分裂症患者的端粒在五年之内的缩短速度会比健康人群要快，”他说。

科学家同样还将收集其它可能造成混淆的影响因素，例如药物治疗、药物滥用、吸烟史及饮食等。他们希望这些综合研究结果，能够证实精神分裂症患者中是否存在着广泛的衰老加速现象。如果存在，那么这是疾病必然会带来的问题，还是生活方式等因素相伴而成的呢？

▶▶ 原因与效应

如果Jeste的研究结果支持老化加速这一假说，那么下一步要做的，就是对其如何出现及出现的原因进行研究。精神分裂症本身有可能导致衰老加速，但也有可能有其他因素，例如氧化应激或者炎症等，参与衰老过程。Kirkpatrick说，除此之外，环境压力乃至在胎儿时期暴露于这些因素，都会使精神分裂症及衰老加速发生的概率增加。其原因尚不明了，无法确定是否由单一的生物学过程所导致。“我想可能有若干不同的机制参与了这个过程，”Jeste说。

寻找衰老及精神分裂症的生理学机制，可能会帮我们发现治疗精神分裂症的新的药物靶点。例如，如果能够确定氧化应激是致病的

一个因素，那么就意味着抗氧化类的药物治疗有可能会缓解精神分裂症的症状。“同样很有必要对其它会导致衰老加速的疾病模型进行研究，至少要关注那些与衰老相关的疾病，来探寻针对这些疾病的治疗手段是否可以用于精神分裂症的治疗，”Bowie说。

目前所认为的许多未解难题，事实上也蕴含着对复杂的慢性疾病深入了解的可能性，这最终将帮助医生为精神分裂症患者提高生活质量。“至关重要的一个事实是，精神分裂症患者的寿命的确比常人要短，”Kirkpatrick说。“如果我们能对其中的原因了解得更加清楚，也许我们就能够更好地帮助他们。”



百态 · 频道

www.LifeOmics.com

六、观点

谨慎而行



在精神分裂症治疗方法研究中的失败，并不能作为当前此领域全面停滞的理由，Stephen R. Marder如是说。

在过去的二十年里，对于从事精神分裂症及其它精神疾病药物研发工作的研究者而言，实在是令人沮丧的时期。自20世纪90年代以来，共有10种抗精神病药物面市，但是大规模研究及meta分析数据表明，几乎所有这些所谓的二代、三代抗精神病药物，都并不比那些已经使用了60年的药物具有更好的疗效（唯一的例外是氯氮平）。在接二连三地得到令人失望的结果之后，很多公司已经放弃了针对精神疾病及其它中枢神经系统疾病药物的研发工作。

为了让精神疾病药物研发重回正轨，美国国家心理卫生研究所（NIMH）的负责人指出，研究者应该将其研究重心从短期治疗手段的研发，转向对疾病核心机制的阐释上来，因为前者带来的仅仅是量变。这一方向旨在从遗传学以及中枢神经通路功能的角度对疾病进行研究，这些是未来开发有效治疗方法的坚实基础。

NIMH希望科学家能够采用新的方法，对精神分裂症进行更好的定义。最新版的《精神疾病诊断与统计手册》（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5）对这一疾病的定义包括：临床上可观察到的症状，例如幻觉、妄想及行为改变。但一些其它疾病也会引起这些症状，因此有误

诊的可能。

NIMH的目标是，基于大脑功能可检测的改变，建立一系列精神分裂症的诊断标准。这样就阻碍了基金申请者参照DSM-5对临床实验中的研究对象进行分类的做法。相反，NIMH希望研究者可以采用其提出的分类系统——研究领域标准（Research Domain Criteria, RdoC），该标准被认为可以反映患者基本行为的改变。提出的RDoC体系包括负向效价系统，例如愤怒和恐惧；正向效价系统，例如奖励学习；以及认知系统，例如注意力和工作记忆。此外，NIMH将其注意力从具有前景的干预手段的大型临床试验，转向了较小型的研究，这些研究主要是评估药物或其它干预手段是否会作用于与疾病相关的神经受体，或者改变相应的生物学进程。

现在，对精神分裂症的研究方法已经发生了很大的变化，但是Marder认为，NIMH步伐还是太快了些。疾病从基因水平到诊断及治疗之间的关系还并不明了。尽管在全基因组相关性研究中，发现了许多与精神分裂症相关的基因突变，但是，每种突变只会对疾病发生产生很小的影响。因此，数十年来，遗传学研究并未给精神分裂症患者带来多少福音。

同样的，突然引入一套新的诊断系统，并不能保证获得更好的结果。RDoC的结构体系

可能可以用以阐明中枢神经网络功能与精神病理学之间的关系，但其功能与精神分裂症症状之间是否存在关联，还并不清楚。因此，想要获得一种药物，针对某个中枢神经系统靶点，来治疗精神疾病的思路，有可能是错误的。尽管，在神经成相上可以获得一系列有研究前景的生物标记物，但几乎还没有研究将这些标记物与精神分裂症的核心症状联系起来。

已经有充分的证据表明，我们已经做好准备，采用标准的研究与患者分类模式进行科学研究。让研究者接受还未经证明的诊断系统，或者有时需要阐明神经系统靶点的实际情况，会令新标准的推进比较困难。但是那些固守传统方法的研究者，最终会发现，由于NIMH标准的出现，他们会很难申请到基金。

Marder并不想说所有改变都是错误的。研究已经证实，采用新的标准是有益的，但这是在并未将所有与症状相关的因素都排除的情况下。例如，将注意力集中在分类，而非疾病本身——包括负性症状、认知能力及社会功能——有可能最终获得能够提高患者生活质量与功能的治疗方法。这些进展可能并不能防止或者治愈精神分裂症，但是它们可以缓解与疾

病相关的功能损失和损害。目前，有很多正在进行的针对精神分裂症的药物、机械、训练等介入方法的试验，很有可能在未来五到十年间，结出可以惠及患者的果实。

一些最有前景的研究可能并不大符合NIMH研究的框架。例如，有证据表明，针对精神分裂症所进行的训练介入等措施，包括认知功能训练、认知行为训练治疗，这些都可以改善疾病预后，提高大脑网络的功能。其它证据表明，给刚确诊为精神分裂症患者进行训练介入，可以保护患者的大脑，使其在疾病早期，灰质不受损害。这些并不仅仅是针对症状的治疗，而是可以改变疾病的进程。更多的研究表明，神经保护性物质有可能改变疾病的进展。上述研究都与RDoC框架不大相符，所以在当前环境下，有可能难以获得支持。

被NIMH认可的方法，也许更有可能转变当前精神分裂症的治疗与管理问题。如果确实如此，患者在今后数年里，就可能从中受益。我们目前正处于精神分裂症，这一灾难性疾病研究领域可能出现重要进展的时刻，在研究方法上任何不成熟和激进的转变，都可能会令这些进展陷入不利的境地。

揭开精神分裂症的分子奥秘



Steven E. Hyman指出，我们对精神分裂症的遗传特征研究得越多，未来所面临的挑战就越发令人望而生畏——但是这也让人倍感兴奋。

精神分裂症（schizophrenia）与其他精神疾病，例如躁郁症（bipolar disorder）和自闭症（autism）的遗传学分析目前已经开始从分子水平上获得了可重复的、信息量丰富的研究结果。遗传学分析的成功为我们了解这些疾

病的发病机制创造了划时代的机遇，使我们能够设想出一个拥有新治疗方法的年代。这些新疗法与目前所用到的、只能控制疾病症状的抗精神病药和抗抑郁药不同，它们能够针对疾病的病理过程来发挥治疗作用。

但是这幅新兴的景象却显露出了转化神经生物学所面临的巨大挑战。精神分裂症是一种高度可遗传性疾病，但是与那些由单个高外显率遗传变异（可使携带者出现相应表型的概率较高）所引起的疾病不同，精神分裂症中由基因所引起的综合危险度被认为与多个基因有关。精神分裂症的易感性已经被映射到几百个基因位点上（也许最终为一千多个），每个位点对发病风险的贡献较小。此外，许多与精神分裂症发病风险相关的遗传变异（即危险等位基因）也能够增加躁郁症、自闭症、抑郁症（depression）和其他精神疾病的发病风险。

拷贝数变异（copy number variant, CNV）是指DNA片段的复制或缺失。在2.5%的精神分裂症患者的基因组中，有40种基因受到了CNV的影响，但是在健康人中只有0.9%的个体出现了这些基因的CNV。一些CNV是强有力的精神分裂症危险因素，可以使发病风险增加10-25倍，但是即便是危险度最高的CNV，我们也难以说清楚它们影响发病风险的具体机制，这是因为它们也与智力障碍（intellectual disability）和孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder）的发病风险有关。因此，精神分裂症的发病风险是由多个基因决定的，并且在不同的个体之间存在差异。此外，对于其他由遗传背景和环境危险因素暴露共同导致的疾病而言，其发病风险与精神分裂症的发病风险之间存在着重叠。

随着研究者们利用更多的研究对象来开展精神分裂症的遗传学分析，精神分裂症相关性基因的数量已经非常庞大，并且还将进一步增长，我们将会获得大量确证的研究结果。然而，如果我们所得到的基因名单并没有什么生物学研究前景，最终无法引导我们开发出有效的治疗方法的话，那么这就仅仅是一个通过付出了极大代价而取得的小胜利。

目前我们还不清楚该如何达到期望的研究效果。当前所用的基因功能研究工具已经得到了优化，以便于研究那些对表型影响较大的高外显率遗传变异。一般而言，研究者们通过彻

底敲除一个基因，或者向动物模型体内插入一个高外显率等位基因，来研究该基因对表型的影响。但是由于精神分裂症相关性等位基因的外显率较低，并且它们对不同疾病发病风险的贡献能力取决于生物体的遗传背景，因此，将一个或甚至几个等位基因插入到某种动物模型中，可能也只会产生一种相对于人类疾病而言并不显著的表型，或许可能完全不会产生任何表型。

大量精神分裂症相关性基因彼此之间可以相互作用。如果要研究这些基因及其相互作用的话，就需要一些能够有效地检验多种不同研究假设的模型。此外，引起精神分裂症等多基因遗传病的许多基因位点都存在于基因组的非编码区域内，而在进化过程中，这些区域不如编码蛋白质的DNA片段那么保守。此外，精神分裂症发病过程的很多特征都发生在一些近期才进化而来的神经细胞类型和回路中。正是由于以上两个原因，我们在根据提出的研究问题来选择合适的模型时，就必须考虑进化过程的影响，这是至关重要的一点。几十年以来，小鼠遗传学模型一直都被用来研究由单个高外显率遗传变异所引起的疾病；但是由于存在这样一些制约因素，那些小鼠遗传学模型可能在精神分裂症研究方面具有较为严重的局限性。

我们根据多基因危险因素致病机制的模型就可以得知，等位基因变异体的产物存在于细胞的关键蛋白质网络和生物化学通路中，并且能够干扰它们的功能，最终引发疾病。每个个体的基因组可能是由多个不同的、可对这些网络产生病理性调节的遗传变异组合而成。与单个基因的研究相比，对蛋白质网络的研究更有可能促进我们对精神分裂症的了解，提示精神分裂症治疗药物的靶标。譬如，我们根据精神分裂症的遗传学数据发现了一个可能的致病性蛋白质网络，即兴奋性神经元的突触后特化。

尽管我们已经获得了丰富的基因研究成果，但是还需要进一步投资，以便寻找新的致病性基因。我们每发现一个危险等位基因，就能够确定一个在致病过程中发挥一定作用的基

因，并且为寻找重要的蛋白质网络和生物化学通路提供一条新线索。

更为棘手的一个问题是生命系统的选择：在开展等位基因和信号通路的功能研究时，我们该选择细胞模型还是动物模型呢？由于基因组工程的迅速发展，研究者们应该有可能将感兴趣的DNA序列插入到多种模型中，并且只需要做一次试验就能够改变模型中的多个遗传突变。这些模型可能包括诱导多潜能干细胞株（**induced pluripotent cell lines**）与人类胚胎干细胞株（**human embryonic stem-cell lines**），研究者们可以将这些细胞株重新编码成神经元，用于研究精神分裂症的分子机制

和细胞机制，并可以将其作为化学药物筛选的平台。研究者们在这一方面已经取得了进展，能够将这些细胞重新编码成相应的神经元细胞和神经胶质细胞，尽管他们对各种精神疾病中最常受累的细胞类型仍然存在诸多疑问。

无脊椎动物、斑马鱼、小鼠以及除人类之外的灵长类动物，都可以作为遗传动物模型加以研究。现在，想要预测究竟何种方法行之有效，还为时过早。目前，我们可以肯定的是，一切科学进展都需要各基金会、政府资助组织以及科学家们具有创新意识以及意愿，去做新的尝试，才有可能获得成功。

原文检索：

1. David Noonan. (2014) Lost in translation. *Nature*, 508:S4-S5.
2. Jessica Wright. (2014) Unravelling complexity. *Nature*, 508:S6-S7.
3. Elie Dolgin. (2014) Negative feedback. *Nature*, 508:S10-S11.
4. T. V. Padma. (2014) The outcomes paradox. *Nature*, 508: S14-S15.
5. Michele Solis. (2014) Before the break. *Nature*, 508: S12-S13.
6. Emily Anthes. (2014) Live faster, die younger. *Nature*, 508:S16-S17.
7. Stephen R. Marder. (2014) Stephen R. Marder. *Nature*, 508: S18.
8. Steven E. Hyman. (2014) Revealing molecular secrets. *Nature*, 508(7494): S20.



筱玥、Eason & Dee/编译



All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection Kit

产品名称	货号	规格	目录价	优惠价
RNAzol® RT RNA Isolation Reagent	E01010A	50 ml	¥800	¥640
All-in-One™ miRNA First-Strand cDNA Synthesis Kit	AMRT-0020	25µl × 20 reactions	¥1,380	¥1,104
	AMRT-0050	25µl × 50 reactions	¥3,105	¥2,484
All-in-One™ miRNA qPCR Kit	AMPR-0200	20µl × 200 reactions	¥1,100	¥880
	AMPR-0600	20µl × 600 reactions	¥3,135	¥2,508
	AMPR-1200	20µl × 1200 reactions	¥5,940	¥4,752
All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection Kit	AOMD-Q020	20RT + 200 qPCR	¥2,380	¥1,904
	AOMD-Q050	50RT + 500 qPCR	¥5,680	¥4,544

All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection Kit与miProfile™ miRNA qPCR arrays是基于SYBR GREEN I染料法的检测体系。该体系主要用于miRNA表达谱分析研究，还可用于芯片与测序结果的确证。

产品特性

灵敏度高 —— 能检测低至10pg小RNA或20pg总RNA中的miRNA；

宽广线性范围 —— 能同时检测不同表达水平的miRNA；

特异性高 —— 能区分miRNAs单碱基差异；

灵其PCR array具有批间批内重复性 —— R2>0.99；

引物确证 —— 所有引物经过qPCR验证。

两步法：操作简便！节约成本！

All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection Kit (Cat. NO.AOMD-Q020, AOMD-Q050)将miRNA定量分为cDNA合成和PCR反应两步。

该试剂盒保证了两个步骤中的酶分别处于最佳反应温度，使反应效率最好。可保存逆转录合成的cDNA，以备多次使用，同时，一次逆转录反应所得的cDNA可用于检测多种miRNAs。

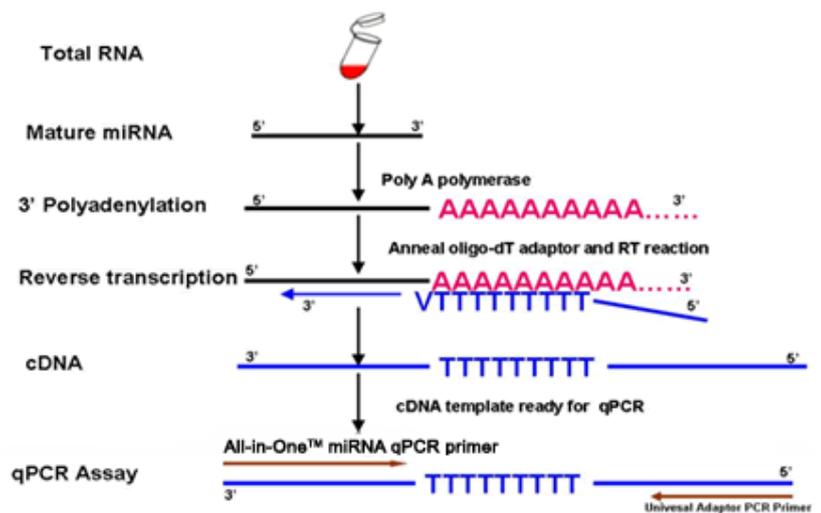


图4. 利用All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection Kit定量miRNA的工作原理。

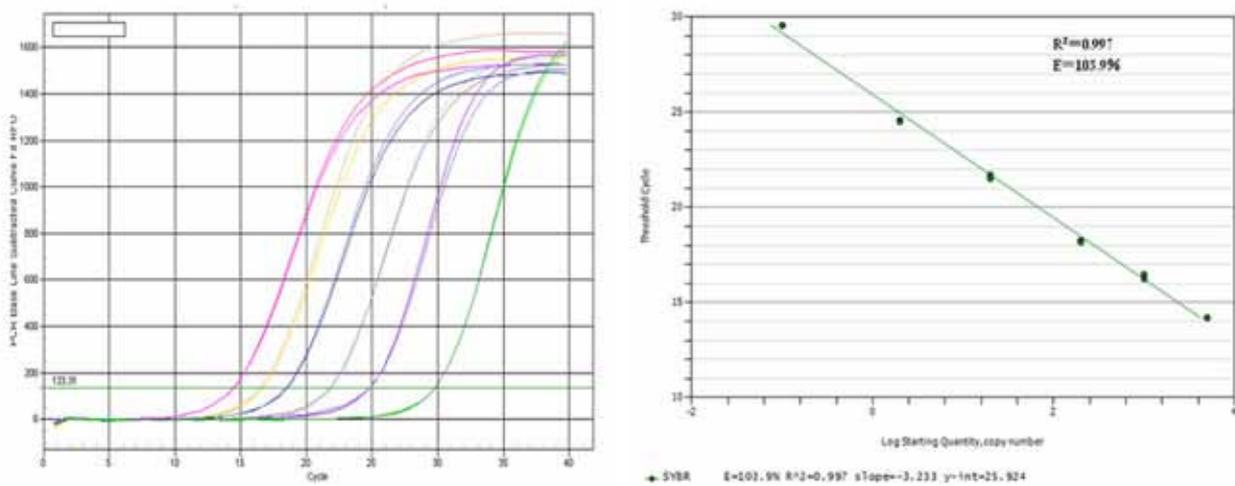


图5. 以不同量 (5 μg、1 μg、200ng、20ng、2ng、100pg) 的人脑总RNA为模板, 利用All-in-One™ miRNA qPCR Detection Kit来检测hsa-miR-124的表达量。左图: 扩增曲线; 右图: 标准曲线。结果显示, 模板在5 μg~100pg的总RNA范围内得到了良好的线性扩增。

miRNA qPCR Array系列产品

产品名称	货号	规格	目录价	优惠价
All-in-One™ miRNA First-Strand cDNA Synthesis Kit (for qPCR array)	AMRT-2020	25μl × 20 reactions	¥ 1580	¥ 1,264
	AMRT-2050	25μl × 50 reactions	¥ 3,555	¥ 2,844
miProfile™ miRNome qPCR Arrays	Various	96-well or 384-well	Inquire	Inquire
miProfile™ cancer miRNA qPCR Arrays				
miProfile™ Disease and focus-group miRNA qPCR arrays				

miRNA ID	miRNA SEQ
hsa-let-7a	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU
hsa-let-7b	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGUU
hsa-let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGUU
hsa-let-7d	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU
hsa-let-7e	UGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUU
hsa-let-7f	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU
hsa-let-7g	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU
hsa-let-7i	UGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUU
hsa-miR-98	UGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUU

表1. 以let-7a为参考, 其它let系列miRNA与其比对后的碱基差异 (以红色标记)

克隆let系列的miRNAs, 各miRNA特异引物通过All-in-One™ miRNA Q-PCR detection Kit分别检测以10⁵分子数的miRNA质粒。以引物与miRNA完全匹配所得的Ct值为对照, 各碱基有差异的miRNAs的Ct值与之相比, 通过公式 (相对分辨率 = 2^{-ΔCt} × 100%) 即可得到miRNA qPCR Detection System的检测分辨率。表中标记为红色的为引物和miRNA序列完全匹配的检测分辨率。灰色的为单碱基差异的检测分辨率, 黄色的为双碱基差异的分辨率, 白色的为2个以上碱基差异的检测分辨率。

miRNA 质粒模板	miRNA qPCR Detection System的相对检测分辨率								
	All-in-One™ miRNA Q-PCR Primer								
	let-7a	let-7b	let-7c	let-7d	let-7e	let-7f	let-7g	let-7i	miR-98
hsa-let-7a	100.00%	0.01%	0.33%	0.08%	3.21%	0.41%	0.00%	0.00%	0.00%
hsa-let-7b	0.00%	100.00%	0.42%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
hsa-let-7c	0.32%	2.05%	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
hsa-let-7d	8.97%	0.00%	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
hsa-let-7e	1.51%	0.00%	0.01%	0.00%	100.00%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%
hsa-let-7f	2.67%	0.00%	0.01%	0.00%	0.04%	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%
hsa-let-7g	0.17%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.04%	100.00%	0.00%	0.00%
hsa-let-7i	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	100.00%	0.00%
hsa-miR-98	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%

表2. 通过各miRNA特异引物分别检测人类let系列miRNAs

热点

Hot Topics

解决视力难题

现在，科技的进步让临床医生们能够干一些他们前所未闻的工作，比如让盲人恢复视力。不过真正的挑战才刚刚开始。



Argus II型人工视网膜能够让患者区分明暗，但还是不能帮助患者恢复视力。

美国俄亥俄州的社工Tami Morehouse在青少年时期的视力还不如一个小孩子，而且她的视力还在进一步下降。书本上的文字变得越来越模糊，她眼前的一切都在慢慢褪色，直至变成一片灰暗的阴影。这都缘于Morehouse是一名Leber氏先天性黑蒙症（Leber's congenital amaurosis, LCA）患者。LCA是一种遗传性疾病，这些患者视网膜上的感光细胞会慢慢死亡，最终会令患者在三四十岁的时候彻底失去视力，成为盲人。但是Morehouse却比较幸运。2009年时她已经44岁了，她有幸参加了一个具有重大意义的临床试验，那就是用基因疗法治疗LCA，而且她也是所有志愿者中年龄最大的一位。现在，Morehouse已经可以

看清自家孩子们的眼睛了，而且夕阳的颜色也比过去看起来鲜亮多了。

Morehouse将这些改善称作给她生活带来全新改变的变化，但是和其他那些更年轻的受试者相比，Morehouse体会到的改变远远不及他们。2008年，Corey Haas参加了该试验项目，当时他只有8岁，是年龄最小的一名志愿者。Haas已经从以前要拄盲人杖的状态改善到了现在能够骑自行车和打垒球。所以Morehouse也老是在想，如果她也能够像Haas那样，在比较年轻的时候接受这种治疗，那么现在她的视力会恢复到什么水平呢？“只怪我出生得太早了。” Morehouse无奈

渐进式发展

在过去七年，我们看到了无数的希望和憧憬，预示着我们能够延缓，甚至逆转视网膜变性疾病对视力造成的伤害。各种基因治疗（gene therapy）、细胞移植治疗（cell transplants）和视网膜修复治疗（retinal prostheses）临床试验都处于进行时，其中有很多试验的结果都非常不错，比如就包括Morehouse和Haas参与的试验。生物技术公司也都在积极地解决各种困难。但是到目前为止效果不错的那几个临床试验所针对的都是比较少见的先天性疾病，而且我们还不清楚这些治疗能够帮助多少人，给他们的视力带来多大的改善和恢复。美国华盛顿大学（University of Washington in Seattle）专门从事眼科细胞移植治疗的神经生物学家Thomas Reh指出，他们现在对临床问题的复杂性有了更加深刻的认识。

眼睛看起来既娇嫩、又复杂，但是却有一些独特的特点，使得眼睛非常适合进行尝试性治疗研究。眼睛与其它内脏器官不同，外科医生们比较容易对眼球开展外科手术或者进行各种操作，也比较容易观察眼球内部的情况，了解疾病的恢复情况。而且眼球还是免疫豁

地感叹道。

据WTO在2010年的估计，全球大约有2.85亿名视力受损的患者，其中有3900万人是盲人。可这些视力受损的情况有80%左右都是可以预防，或者治疗的。比如白内障（cataract）这种在发展中国家里的首位致盲疾病，就完全可以通过手术治疗彻底康复。但是对于发达国家里最主要的致盲疾病，即包括老年黄斑变性（age-related macular degeneration）等疾病在内的视网膜变性疾病（retinal-degeneration disorders），现在还没有太好的治疗措施。

免器官，很多有害的免疫炎症反应都不会在眼球发生，所以非常有利于开展细胞移植治疗和基因治疗。所以为制药企业提供咨询服务，同时也为科学研究提供经费资助的美国马里兰州对抗失明基金会（Foundation Fighting Blindness in Columbia, Maryland）的首席科学家Stephen Rose就认为，眼球是“试水”的最佳选择。

自2007年以来，有很多从事临床研究的科研人员们都已经开始尝试用基因疗法来治疗先天性视网膜变性疾病了，比如LCA。他们的策略是以病毒为载体，往患者的视网膜细胞里植入RPE65基因，因为像LCA2患者就是因为该基因发生突变而致病的。他们希望能够利用这些外源基因修复病变细胞，帮助细胞存活，从而保住，甚至改善患者的视力。3个课题小组开展的试验都表明，这种基因治疗不但是安全的，而且对绝大多数患者都是有效的，其中最好的疗效甚至维持了7年之久。美国宾夕法尼亚州费城市的Spark Therapeutics生物技术公司现在正在进行更进一步的试验，验证这种基因疗法对LCA2患者的治疗效果，他们希望能够在2016年获得FDA的上市批准。

但是也有一些研究对这种基因疗法的疗效提出了一些质疑。一项涉及3个临床研究的荟萃分析研究发现，虽然患者接受基因治疗之后视力都有一定程度的改善，但是这些患者视网膜上的感光细胞还是照样继续死亡，与治疗前并没有什么区别。美国费城大学（University of Pennsylvania in Philadelphia）的视觉研究人员Artur Cideciyan是该荟萃分析工作的参与者之一，他认为基因治疗之所以能够为这些患者提供一定的帮助，是因为对残存的部分视网膜细胞起到了一定的保护作用。基因治疗可能对已经失去正常功能的视网膜细胞作用不大，这些细胞可能在接受治疗之前就已经死亡了。

科研人员们发现，视网膜细胞的损失似乎存在一些不可逆的限制。这可能是因为视网膜细胞死亡会破坏视网膜组织的结构，从而诱发多米诺骨牌效应，加快细胞继续死亡。Cideciyan认为视网膜开始发生变性之后，即便经过了基因治疗，细胞的情况得到了一定的改善，但最终还是会死亡的，至少在LCA2这种疾病里是如此。

Robin Ali是英国伦敦大学学院（University College London）的一名遗传学家，他就是其中一项LCA2基因治疗临床研究的负责人，他对这种基因疗法的前景充满了信

心。他认为，之前开展的非常细致的动物试验已经表明这种基因治疗如果剂量合适，治疗时机得当，就可以延缓视网膜变性的进一步扩展。他指出，对于人体试验而言，他们才刚刚起步，正处在起始优化阶段。

而优化的最大难点就在于寻找最合适的治疗时机。大部分科研人员都认为，最合适的治疗时机是在患者还比较年轻的时候进行治疗，在患者的视网膜刚刚开始变性，至少是在还有足够多的健康视网膜细胞存留的时候进行治疗，彻底替换患者体内突变的基因。但是这就意味着必须要在这些患者的视力还比较好的时候就对他们进行视网膜手术治疗。正在对另外一种先天性失明疾病进行基因治疗临床试验的英国牛津大学（University of Oxford, UK）的眼科医生Robert MacLaren认为这是一项非常难以决断的事情，他表示，这就像是一场豪赌，收益非常大，但是风险也同样非常大。Spark针对LCA2开展的III期临床试验招募志愿者的范围已经包括了3岁大的幼儿。

一旦视网膜损失达到了一定的程度，残存的正常感光细胞将所剩无几，那么此时再进行基因治疗的意义就不太大了。这就是为什么很多课题小组开始转向了其他的方向，比如细胞移植治疗。

再生竞赛

当我们讨论胚胎干细胞的治疗潜力时，大家常常都会提到对糖尿病或神经损伤的治疗功效。但是第一批胚胎干细胞治疗临床试验其实治疗的是失明疾病。美国马萨诸塞州的高级细胞技术公司（Advanced Cell Technology in Marlborough, Massachusetts）正在开展一项试验，将源自胚胎干细胞的视网膜色素上皮细胞（retinal pigmented epithelial, RPE）移植给两个因为视网膜变性疾病而导致视力障碍中的一个患者（详见*Nature* 481, 130-133;

2012）。这项试验始于2011年，将于今年晚些时候揭晓结果，大家对此结果都非常期待。

RPE细胞是视网膜感光的物质基础，大家希望这种细胞移植疗法能够阻止，或者延缓感光细胞的进一步损失。细胞移植替换疗法的收益更高，但是如何利用干细胞高效分化培养出大量的RPE细胞，以及如何将这些细胞植入患者的视网膜上都还是比较大的技术难题。

已经有很多证据表明细胞移植疗法具有非常好的前景和疗效。比如Ali等人就发现，主

要负责在昏暗环境中发挥感光作用的视杆细胞的前体细胞被植入小鼠的眼球之后，这些细胞就能够与小鼠眼球中的其它细胞建立神经连接，恢复小鼠的视力。他们还发现可以利用小鼠胚胎干细胞培养出这些视杆细胞，并且这种成熟的细胞也能够与视网膜融合。科研人员们现在正在针对在明亮环境下发挥作用的视锥细胞进行攻关（动物试验），也正在计划启动第一例人体试验项目。

不论采用哪种策略，以干细胞为基础的疗法也都面临许多与基因疗法同样的问题，比如治疗之后依然无法阻止视网膜细胞的进一步死亡等。Ali认为可能有一些办法来解决这些问题，帮助那些并非特别严重的失明患者，但是对于非常晚期的患者，细胞移植治疗的效果也不会太好，可能起不到太大的作用。所以我们还需要针对这部分患者寻找更加根本、有效的治疗方案。

当医生首次点亮他的人工眼时，Roger Pontz感觉就好像在做梦一般，15年来他首次看到了天花板上的吊灯。已经56岁的Pontz是美国密歇根州Reed市的一名洗碗工，他参与的是一个遍及全球，一共有90人参与的临床试验项目，这也是市场上唯一一款能够进行视网膜假体移植的项目——阿尔哥斯（希腊神话中的百眼巨人）II植入项目（Argus II implant）。Pontz因为患上了色素性视网膜炎（retinitis pigmentosa）而丧失了视力。色素性视网膜炎是一种遗传性疾病，会导致患者的视网膜细胞死亡，他们平均在40岁左右时就会彻底丧失视力，成为盲人。不过Pontz现在再也不会撞到墙上了，他已经可以不用靠一步步的触摸就能够直接抓住冰箱门的把手，打开冰箱。Pontz表示，手术之后他的生活美好多了。

阿尔哥斯II是美国加利福尼亚州的第二视觉公司（Second Sight in Sylmar, California）生产的产品，美国FDA在2013年批准该产品可以用于治疗严重的色素性视网膜炎疾病。该产品主要包含一台小型摄像机和一

副眼镜，这台小型摄像机就装在眼镜上，将视频数据传递给患者随身携带的可穿戴式计算机。信号经过计算机处理之后再回传给眼镜，然后再通过无线传输输送给眼球周围的接收传感器。最终信号会传递给手术植入到患者视网膜上的一块芯片，芯片根据输入信号产生电脉冲，刺激视网膜上的残存细胞，形成图像视觉。

这套售价高达14.4万美元的设备并不能完全让患者的视觉恢复正常。法国巴黎视觉研究所（Institute of Vision in Paris）的所长，眼科专家José-Alain Sahel就参与过对该设备的人体试验，他表示，他们只能够让失明的患者获得一定的，但是比较差的视力。据Pontz介绍，他只能看到黑白色的灯光点阵，就好像斑马线。经过一段时间的恢复训练，Pontz现在已经可以理解这些图像的含义了，详见“关键期问题”。不过Pontz还在使用盲人杖，而且他得不停地四处“张望”，以便让摄像机能够摄取周围的图像。

第二视觉公司正在计划让更多的人分享该技术带来的福利。他们打算今年在老年黄斑变性（age-related macular degeneration）患者中启动阿尔哥斯II试验。为了提高该设备的分辨率，第二视觉公司尝试过提高芯片上的电极密度，但是这一招并不太管用。于是他们转向了软件优化方向，目前已经取得了比较不错的前期成果。

面对如此众多的可喜成果，科研人员对于未来也都充满了信心。Ali认为，经过治疗，哪怕只能够挽救，或者恢复一部分感光细胞也就足够了。他说道：“对于维持正常的视觉而言，并不需要那么多的感光细胞。”

虽然这还不是特别让人满意的视力，而且恢复的视力可能也不会一直保持下去，但是就好像受试者Morehouse说的，每一点微小的改善都非常有意义。

“哪怕你只给我5至10年的视力，我都非常愿意接受。” Morehouse这样说道。

关键期问题



这位先天性白内障患儿在术前和术后的照片。

在20世纪60年代，神经科学家们发现，如果在小猫还非常小的时候就将它的一只眼睛给缝上，那么这只眼睛就会永久性失明。科学家们由此提出了在视力发育过程中存在“关键期”的概念，这个所谓的视力发育关键期指的就是，在这个阶段如果视力功能得不到使用和锻炼，那么视力就会永久性丧失（详见*Nature* 487, 24–26; 2012）。可是现在，那些丧失视力之后又再度恢复视力的人们又给神经科学家们提供了一次机会，让他们能够重新审视关键期问题，能够了解在长期缺乏视觉信号输入的情况下，人的大脑对再次接触到的视觉信息会作何反应。

Prakash项目就是这样一个科研计划，他们自2003年起，就在印度农村地区为儿童提供眼科学服务，迄今已经为1400多名儿童提供了医疗救助服务。该项目是由美国麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology in Cambridge）的神经科学家Pawan Sinha牵头领导的。该项目目前已经让450多名先天性白内障患儿恢复了视力，不过这些孩子接受手术时都已经是儿童，甚至是青少年了，也就是说他们全都错过了所谓的视力发育关键期。Sinha等人发现，这些孩子即便视力得到了恢复，但是某些功能，比如阅读所需的视力锐度（visual acuity）还是永久性地丧失了；但是其他一

些功能，比如脸部识别能力却得到了一定的恢复。

这说明，视力发育关键期并不是绝对的，人的大脑总是能够发育出一定的视力，哪怕是在出生很多年之后才第一次接触视觉信号的刺激。据Sinha介绍，人大脑中的视觉功能并不会完全丧失。

另外一项研究则发现了人体的视觉系统是如何在我们长大之后依旧保留一定的恢复能力，只要视网膜损失得以修复，大脑视觉系统也会随之得到恢复的原理和机制。这项研究是由美国费城儿童医院（Children's Hospital of Philadelphia in Pennsylvania）的脑影像学专家Manzar Ashtari领导的，他们对接受了基因治疗的先天性视网膜变性患者中视力得到了部分恢复的患者进行了脑成像研究。结果让他们大吃一惊，他们发现，即便是视力严重受损长达35年的患者，也能够和我们正常人一样使用视觉神经通路。据Ashtari介绍，这么多年都没有受到过视觉信号的刺激，但是这些神经通路还是完好如常。

接受治疗的患者需要接受一些恢复性训练和治疗，但是这些研究都给我们非常大的信心。因为我们已经发现，只要眼睛的问题得到解决，那么大脑里的视觉处理系统就能够随时复原，让患者重获视力。

原文检索：

Corie Lok. (2014) VISION QUEST. *Nature*, 513:160–162.



EASON/编译

表达克隆，真正减价不减质

— 为您省时又省钱

20,000个人类基因的表达克隆，**保证序列，即日送货**，Fedex寄送！

克隆类型	载体	标签	促销价		
			< 500 bp	500-1000 bp	>1000bp
哺乳动物载体表达克隆	M02	Native	¥980	¥1,400	询价
	M13	c-Flag	¥980	¥1,400	
	M98	c-eGFP (monomeric)	¥980	¥1,400	
慢病毒载体表达克隆	Lv105	Native	¥980	¥1,498	
	Lx304	C-V5	¥980	¥1,400	
穿梭克隆	Entry克隆 attL位点与ORF间含MCS	和Gateway®克隆技术兼容	¥980	¥1,498	
ORFeome	Entry克隆		¥480	¥980	¥1,380

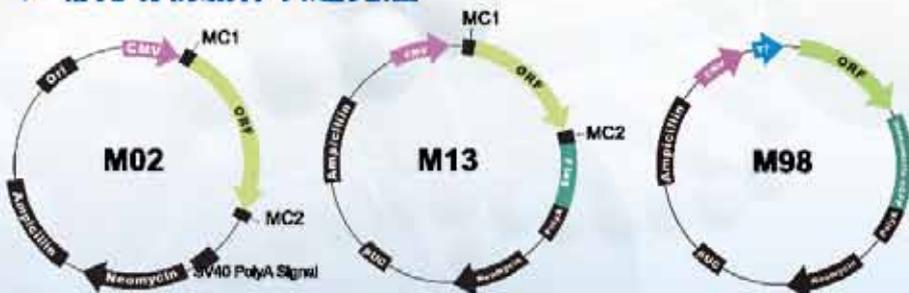
活动时间：2014年10月15日—2014年12月31日

近5年，使用GeneCopoeia克隆产品发表

500+篇SCI

20分以上34+篇

◆ 哺乳动物载体表达克隆



◆ 穿梭克隆



百态

Amazing Lives

喷水鱼截获被击落的飞蝇的绝招——C型起扭



射水鱼属（Archerfish）查达射水鱼（*Toxotes chatareus*）。

被敌人喷出的一道水柱击落——虽然这种死法有点憋屈，但是对于射手——射水鱼来

说，这实在是获取美味午餐的有效方法。不过，一旦昆虫被击落，那么抢先抵达猎物落点的竞争就开始了。竞争者那么多，射水鱼只有极短的时间选择一个策略来靠近它的猎物，抢得先机。它们是如何做到的呢？对此，德国拜罗伊特大学（University of Bayreuth）的Caroline Reinel和Stefan Schuster解释说，许多鱼类从天敌口下逃生时，都能使出一种特有的反应——将自己的身体卷成C型，然后再拼命拍打尾部，以便脱逃。射水鱼似乎也在使用同样的策略——这样，当飞蝇被击落入水时，它能够确保自己迅速抵达猎物的落点。然而，射水鱼是如何以最佳速度截获被击落的飞蝇的呢？是仅用C型扭体的方法就足以应付呢，还是必须得通过拍打鱼鳍来微调鱼体的前进方向，形成最优的修正轨道呢，此前人们并

不清楚。

基于好奇，Reinel和Schuster开始探究射水鱼的捕食策略。他们将死飞蝇人为地发射到水槽上方的平台上，同时以不同高度各吹出一道随机方向的气流，然后拍下射水鱼的反应；从而在它们抢夺美餐时，高速捕捉到胜利者出手的每一个细节动作。接着，Reinel挑选出306张清晰的射水鱼截获飞蝇的照片，集中关注抢到先机的射水鱼到达飞蝇落点的策略，并对胜利者出手的头40秒钟进行艰苦细致的分析。

Reinel测量了每一条射水鱼以“C型起扭”——就像起跑动作一样——启动追捕飞蝇的扭动角度，发现胜利者早在启动时分，就已经对飞蝇即将落水的方向进行了准确的设定。接着，她在射水鱼游向飞蝇的过程中，每隔10ms分析一次鱼嘴的进度，获得了具有意义的发现：胜利捕获食物的射水鱼在身体刚舒展开的前10ms内，已经达到了足以击败其余竞争者、抵达飞蝇落点的最佳速度。对此，Schuster解释说，射水鱼狩猎时，早已获知猎物的落点与它们之间的距离——这是因为它们

必须知道飞蝇的高度，才能成功地将它击落。他补充说，射水鱼能够利用这种信息，结合瞬间所见的飞蝇下落情况，来设定必须达到的行动速度，确保美食落入自己的口中。但是，一旦射水鱼从“C型起扭”中舒展开来，那么就再也无法调整追捕早期阶段的速度了。当然，Schuster特别指出，在射水鱼集中追捕某只倒霉的飞蝇时，也不排除鱼儿会发出最后一搏，中途突然加速来击败其它的竞争者，抢到美食。另外，令他印象深刻的是，射水鱼似乎能够计算出它们触发“C型起扭”所需要的总时间，这样，鱼儿必须对飞蝇进行定位导航的时间又减少了，这迫使它们不得不加快游速。

两位研究者通过试验证实，射水鱼的“C型起扭”在它们的捕食过程中非常适用，这个动作能使饥饿的鱼儿在猎物落下的过程中，选择精确的截获路径，从而抢到美食。Schuster猜测，射水鱼能帮助人类了解更多有关动物决策的进程。他表示，潜在的神经回路很可能就是研究动物决策基础方面的问题的理想入手处。

原文检索：

Reinel, C. and Schuster, S. (2014). Pre-start timing information is used to set final linear speed in a Cstart manoeuvre. *J. Exp. Biol.* 217, 2866-2875.



文佳/编译

蝙蝠抵抗相互干扰的绝招——改变呼声



蝙蝠是一种挺费神的动物。因为它们具备特殊的回声定位功能，结果不仅要解决植物枝叶以及其它的环境回声干扰问题，还不得不虑及附近同胞发出的回声定位呼声产生的干扰问题。为此，来自日本同志社大学（Doshisha University）的Shizuko Hiryu及其学生Eri Takahashi和Kiri Hyomoto解释说，蝙蝠必须具备抗干扰能力，以防周边蝙蝠的回声定位呼啸声干扰了自己的发声。但是，它们如何调整自身的回声定位呼声，从而避免同胞间的相互干扰呢？人们原先并不了解其中的奥妙。对此，Hiryu表示，多普勒引发的误差（呼声频率随动物自身运动而改变）使得人们难以在蝙蝠飞行时获得精确的回声定位脉冲测量数据。不过，这个技术性的挑战并未难住研究小组。

他们构建了微扩音器（0.6g），从而可将这种装置配备在体型娇小（5-10g）的东亚家蝠（Japanese house bats）的背上，然后将它们暴露在模拟的蝙蝠干扰呼声环境中，让它们飞行，记录这些小飞行员的呼声。他们期望以此来发现蝙蝠调整自身呼声的方法，看它们如何克服周边同类的干扰。

结果，研究小组发现，当蝙蝠自身的呼声与同胞的干扰声音相重叠时，它们能够转换自己发声的频率。除此之外，它们还能通过改变声音的发出，使其与模拟的干扰呼声不同步。对此，研究小组表示，他们的研究发现表明，蝙蝠能够在飞行中自行调整其声频和发出时间，从而对外界声音干扰的刺激产生抵御反应。

原文检索：

Takahashi, E. and Hyomoto, K., Riquimaroux, H., Watanabe, Y., Ohta, T. and Hiryu, S. (2014). Adaptive changes in echolocation sounds by *Pipistrellus abramus* in response to artificial jamming sounds. *J. Exp. Biol.* 217, 2885–2891.



文佳/编译

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the second row. The text is overlaid on the center of the image.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

www.LifeOmicS.com
www.LIFEOMIC2.COM